

II

(Atos não legislativos)

REGULAMENTOS

REGULAMENTO DE EXECUÇÃO (UE) N.º 503/2013 DA COMISSÃO

de 3 de abril de 2013

relativo aos pedidos de autorização de géneros alimentícios e alimentos para animais geneticamente modificados, em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 1829/2003 do Parlamento Europeu e do Conselho, e que altera os Regulamentos (CE) n.º 641/2004 e (CE) n.º 1981/2006

(Texto relevante para efeitos do EEE)

A COMISSÃO EUROPEIA,

Tendo em conta o Tratado sobre o Funcionamento da União Europeia,

Tendo em conta o Regulamento (CE) n.º 1829/2003 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 22 de setembro de 2003, relativo a géneros alimentícios e alimentos para animais geneticamente modificados ⁽¹⁾, nomeadamente o artigo 5.º, n.º 7, o artigo 11.º, n.º 5, o artigo 17.º, n.º 7, e o artigo 23.º, n.º 5,

Após consulta da Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos,

Considerando o seguinte:

(1) O Regulamento (CE) n.º 1829/2003 estabelece o procedimento da União de autorização e supervisão dos géneros alimentícios e alimentos para animais geneticamente modificados, incluindo regras para rotulagem dos referidos géneros alimentícios e alimentos para animais. Este regulamento prevê a realização de uma avaliação científica dos riscos que os géneros alimentícios ou os alimentos para animais geneticamente modificados podem apresentar para a saúde humana e animal e, se for o caso, para o ambiente. Prevê igualmente que um género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado não pode induzir em erro o consumidor e não pode diferir do género alimentício ou alimento para animais que esteja destinado a substituir de tal forma que o seu consumo normal possa implicar, em termos nutritivos, uma desvantagem para os seres humanos ou os animais.

(2) O Regulamento (CE) n.º 1829/2003 prevê, em particular, que os pedidos de autorização demonstrem de modo

adequado e suficiente que os géneros alimentícios e alimentos para animais geneticamente modificados satisfazem os requisitos estabelecidos nesse regulamento no que diz respeito às utilizações previstas.

(3) No interesse da coerência da legislação da União, devem também aplicar-se ao presente regulamento determinadas definições estabelecidas no Regulamento (CE) n.º 178/2002 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 28 de janeiro de 2002, que determina os princípios e normas gerais da legislação alimentar, cria a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos e estabelece procedimentos em matéria de segurança dos géneros alimentícios ⁽²⁾.

(4) O Regulamento (CE) n.º 641/2004 da Comissão, de 6 de abril de 2004, que estabelece normas de execução do Regulamento (CE) n.º 1829/2003 ⁽³⁾, prevê determinadas regras pormenorizadas respeitantes aos pedidos de autorização apresentados nos termos do Regulamento (CE) n.º 1829/2003. Para facilitar a preparação dos pedidos e assegurar que estes contêm todas as informações necessárias para a sua avaliação, é necessário prever regras mais exaustivas e sistemáticas relativas aos pedidos de autorização, que devem igualmente ser específicas para cada tipo de organismo geneticamente modificado (OGM), nomeadamente plantas, animais e microrganismos.

(5) As regras estabelecidas no presente regulamento devem abranger apenas os pedidos relativos a plantas geneticamente modificadas para utilização em géneros alimentícios ou alimentos para animais, a géneros alimentícios ou alimentos para animais que contenham ou sejam constituídos por essas plantas. As plantas geneticamente modificadas, para as quais se dispõe de uma experiência suficiente até à data, constituem a grande maioria dos pedidos atuais.

⁽¹⁾ JO L 268 de 18.10.2003, p. 1.

⁽²⁾ JO L 31 de 1.2.2002, p. 1.

⁽³⁾ JO L 102 de 7.4.2004, p. 14.

- (6) As regras estabelecidas no presente regulamento devem especificar os requisitos gerais para a apresentação e preparação dos pedidos, nomeadamente os requisitos relativos ao fornecimento de informações de carácter geral e científico, incluindo métodos de deteção, e identificação, bem como material de referência, de forma a garantir que os pedidos são conformes com as condições previstas nos artigos 5.º, 17.º e 30.º do Regulamento (CE) n.º 1829/2003.
- (7) O requerente deve igualmente ter em conta as informações científicas a fornecer no pedido no que se refere à avaliação dos riscos ambientais dos OGM ou dos géneros alimentícios e alimentos para animais que contenham ou sejam constituídos por OGM, em conformidade com os princípios aplicáveis à avaliação dos riscos ambientais constantes do anexo II da Diretiva 2001/18/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 12 de março de 2001, relativa à libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados e que revoga a Diretiva 90/220/CEE do Conselho⁽¹⁾, bem como as orientações aplicáveis neste contexto publicadas pela Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (AE-SA).
- (8) Além dos requisitos gerais aplicáveis à apresentação e preparação dos pedidos, é conveniente prever regras específicas a fim de garantir que as informações científicas exigidas no pedido demonstram adequada e suficientemente que os géneros alimentícios ou os alimentos para animais geneticamente modificados satisfazem os requisitos previstos no Regulamento (CE) n.º 1829/2003, no que diz respeito às utilizações previstas.
- (9) Estas regras devem, por conseguinte, prever um conjunto de estudos que devem ser incluídos em todos os pedidos, bem como os métodos de ensaio a seguir na realização desses estudos, tendo em conta as normas internacionais pertinentes, tais como a diretriz do *Codex Alimentarius* para a realização da avaliação da segurança dos alimentos provenientes de plantas de ADN recombinante⁽²⁾.
- (10) Em conformidade com as orientações aplicáveis da AESA⁽³⁾, a avaliação de segurança dos géneros alimentícios ou alimentos para animais geneticamente modificados deve incluir estudos relativos aos novos componentes resultantes da modificação genética, a caracterização molecular da planta geneticamente modificada, a análise comparativa da composição e o fenótipo da planta geneticamente modificada em relação ao seu equivalente tradicional. Em função das características da planta geneticamente modificada e dos resultados do primeiro conjunto de estudos, as orientações da AESA indicam que pode ser necessário realizar estudos complementares. A este respeito, a AESA considera que um estudo alimentar de 90 dias em roedores com o género alimentício ou alimento para animais inteiro é, não obstante as suas limitações e quando se justifique, o principal estudo complementar para resolver as incertezas identificadas no decurso da avaliação de segurança.
- (11) No entanto, não foi possível definir com a precisão necessária o nível de incertezas que exigiria a apresentação de estudos alimentares de 90 dias. Além disso, alguns organismos de avaliação dos géneros alimentícios e alimentos para animais dos Estados-Membros são da opinião de que tais estudos deverão ser realizados em todos os pedidos relacionados com plantas geneticamente modificadas que contenham eventos de transformação únicos. Considerando estes pontos de vista divergentes, a fim de aumentar a confiança dos consumidores, esses estudos deveriam ser, de momento, exigidos em todos os pedidos relacionados com plantas geneticamente modificadas com eventos de transformação únicos e, sempre que apropriado, com plantas geneticamente modificadas que contenham eventos de transformação combinados.
- (12) Os estudos destinados a demonstrar que um género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado satisfaz os requisitos do Regulamento (CE) n.º 1829/2003 que impliquem a utilização de animais de laboratório devem ser efetuados em conformidade com a Diretiva 2010/63/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 22 de setembro de 2010, relativa à proteção dos animais utilizados para fins científicos⁽⁴⁾, e devem ser mantidos a um nível mínimo, embora assegurando uma demonstração adequada da segurança do género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado. As atuais incertezas em relação à necessidade e à conceção dos estudos alimentares de 90 dias serão abordadas num grande projeto de investigação no âmbito do programa de trabalho de 2012 do tema 2 «Alimentação, Agricultura e Pescas e Biotecnologias» do Sétimo Programa-Quadro de Investigação (7.º PQ). Os requisitos em matéria de estudos alimentares em animais no contexto das avaliações de riscos dos OGM devem ser revistos em função do resultado deste projeto, que deverá estar disponível no final de 2015, o mais tardar. Devem também ser tidos em conta quaisquer outros conhecimentos científicos credíveis que possam estar disponíveis nessa altura.
- (13) Embora as regras estabelecidas no presente regulamento devam ser válidas para todos os pedidos relativos a plantas geneticamente modificadas, o tipo de estudos e a necessidade de os realizar para avaliar as características e a segurança de um género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado objeto de um pedido podem variar segundo a natureza e da modificação genética ou do produto. Por exemplo, as modificações genéticas que tenham um impacto negligenciável na composição de um género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado ou de produtos altamente refinados que poderão comprovadamente ser idênticos a produtos produzidos a partir do equivalente tradicional, exigem estudos diferentes dos que são necessários para um produto resultante de uma modificação genética complexa com vista a modificar as suas características nutritivas.
- (14) Os requisitos estabelecidos no presente regulamento no que diz respeito aos estudos que têm de ser incluídos no pedido de autorização ao abrigo do Regulamento (CE) n.º 1829/2003 não devem impedir a AESA de exigir que o requerente, quando adequado, complete as informações que acompanham o pedido em conformidade com o artigo 6.º, n.º 2, e o artigo 18.º, n.º 2, do Regulamento (CE) n.º 1829/2003.

⁽¹⁾ JO L 106 de 17.4.2001, p. 1.

⁽²⁾ Comissão do *Codex Alimentarius*, GL 45-2003.

⁽³⁾ EFSA Journal 2011; 9(5):2150.

⁽⁴⁾ JO L 276 de 20.10.2010, p. 33.

- (15) A fim de assegurar que os estudos são de elevada qualidade e documentados de forma transparente, é essencial que sejam realizados no âmbito de sistemas adequados de garantia da qualidade, devendo ser apresentados dados brutos em todos os casos e num formato eletrónico adequado. Os estudos toxicológicos devem ser realizados em conformidade com os princípios de garantia da qualidade estabelecidos na Diretiva 2004/10/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 11 de fevereiro de 2004, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes à aplicação dos princípios de boas práticas de laboratório e ao controlo da sua aplicação nos ensaios sobre as substâncias químicas ⁽¹⁾. Se estes estudos forem efetuados fora da União, devem corresponder aos padrões mais avançados dos princípios de boas práticas de laboratório da OCDE (BPL). Todos os estudos que não sejam estudos toxicológicos devem ser realizados em conformidade com as normas ISO ou das BPL.
- (16) É igualmente necessário definir os requisitos em matéria de apresentação de informações adicionais relacionadas com a segurança dos OGM e literatura científica avaliada pelos pares relativa aos potenciais efeitos para a saúde e o ambiente dos produtos abrangidos pelo pedido.
- (17) Durante o processo de modificação genética das plantas e de outros organismos, utilizam-se frequentemente genes marcadores para facilitar a seleção e a identificação de células geneticamente modificadas, que contêm o gene de interesse inserido no genoma do organismo hospedeiro, entre a grande maioria de células não transformadas. Esses genes marcadores devem ser cuidadosamente selecionados. Além disso, é agora possível desenvolver OGM sem a utilização de marcadores genéticos de resistência aos antibióticos. Neste contexto e em conformidade com o artigo 4.º, n.º 2, da Diretiva 2001/18/CE, o requerente deve, por conseguinte, desenvolver OGM sem utilizar marcadores genéticos de resistência aos antibióticos.
- (18) A colheita de plantas geneticamente modificadas segregadas (culturas segregadas) que contêm eventos de transformação combinados inclui várias subcombinações de eventos de transformação. Para além disso, os atuais procedimentos de controlo não permitem identificar a origem das combinações de eventos de transformação. Por conseguinte, a fim de assegurar que as autorizações são coerentes com os produtos cuja colocação no mercado é inevitável e para a viabilidade dos controlos, os pedidos relativos a géneros alimentícios e alimentos para animais geneticamente modificados de culturas segregadas deveriam incluir todas as subcombinações independentemente da sua origem e ainda não autorizadas.
- (19) O Regulamento (CE) n.º 1829/2003 estabelece que só é necessário apresentar uma proposta de monitorização da utilização dos géneros alimentícios ou alimentos para animais geneticamente modificados após a sua colocação no mercado se for caso disso. É, pois, necessário definir as condições em que essa proposta deveria, em função dos resultados da avaliação dos riscos, acompanhar o pedido. A monitorização após a colocação no mercado só deve ser considerada nos casos em que, não obstante o facto de a segurança do género alimentícios ou alimento para animais geneticamente modificado ter sido demonstrada, é conveniente confirmar o consumo previsto, a aplicação das condições de utilização ou os efeitos identificados. Este é o caso, por exemplo, de géneros alimentícios ou alimentos para animais geneticamente modificados cuja composição nutricional foi alterada ou cujo valor nutricional é diferente do dos géneros alimentícios ou alimentos para animais tradicionais que iriam substituir, ou quando existe uma probabilidade de aumento do potencial alergénico devido à modificação genética.
- (20) O presente regulamento deve ter em conta os compromissos da União em matéria de comércio internacional e os requisitos do Protocolo de Cartagena sobre Segurança Biológica à Convenção sobre a Diversidade Biológica (Protocolo de Cartagena), aprovado pela Decisão 2002/628/CE do Conselho, de 25 de junho de 2002, relativa à aprovação, em nome da Comunidade Europeia, do Protocolo de Cartagena sobre segurança biológica ⁽²⁾, bem como as disposições do Regulamento (CE) n.º 1946/2003 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 15 de julho de 2003, relativo ao movimento transfronteiriço de organismos geneticamente modificados ⁽³⁾.
- (21) A fim de assegurar que são adequados para demonstrar que os géneros alimentícios ou alimentos para animais cumprem os requisitos de autorização previstos no Regulamento (CE) n.º 1829/2003, os métodos de ensaio incluídos no pedido devem ser aplicados em conformidade com o presente regulamento ou com diretrizes acordadas a nível internacional, tais como as descritas pela OCDE, quando disponíveis. Para assegurar que os pedidos de renovação cumprem as mesmas normas no que respeita aos métodos de ensaio, é conveniente que esses requisitos se apliquem igualmente ao pedido de renovação de autorização de géneros alimentícios e alimentos para animais geneticamente modificados.
- (22) A fim de proporcionar uma designação exata dos géneros alimentícios ou dos alimentos para animais geneticamente modificados objeto de um pedido ao abrigo do Regulamento (CE) n.º 1829/2003, os pedidos devem incluir propostas para um identificador único relativo a cada OGM em causa, em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 65/2004 da Comissão, de 14 de janeiro de 2004, que estabelece um sistema para criação e atribuição de identificadores únicos aos organismos geneticamente modificados ⁽⁴⁾.
- (23) O presente regulamento substitui certas disposições do Regulamento (CE) n.º 641/2004 no que se refere às plantas geneticamente modificadas para utilização em géneros alimentícios ou alimentos para animais, aos géneros alimentícios ou alimentos para animais que contenham ou sejam constituídos por plantas geneticamente modificadas e aos géneros alimentícios ou alimentos para animais produzidos a partir de plantas geneticamente modificadas. No entanto, o Regulamento (CE) n.º 641/2004 deve continuar a ser aplicável no que se refere a outros tipos de produtos geneticamente modificados, nomeadamente animais geneticamente modificados e microrganismos geneticamente modificados. Além disso, determinadas disposições desse regulamento estão obsoletas. O Regulamento (CE) n.º 641/2004 deve, por conseguinte, ser alterado em conformidade.

⁽¹⁾ JO L 50 de 20.2.2004, p. 44.

⁽²⁾ JO L 201 de 31.7.2002, p. 48.

⁽³⁾ JO L 287 de 5.11.2003, p. 1.

⁽⁴⁾ JO L 10 de 14.1.2004, p. 5.

- (24) O Regulamento (CE) n.º 1981/2006 da Comissão, de 22 de dezembro de 2006, que estabelece regras de execução do artigo 32.º do Regulamento (CE) n.º 1829/2003 do Parlamento Europeu e do Conselho no que respeita ao laboratório comunitário de referência para os organismos geneticamente modificados ⁽¹⁾, deve ser alterado para incluir as referências ao presente regulamento.
- (25) O Regulamento (CE) n.º 1829/2003 dispõe que a Comissão deve consultar a AESA antes de estabelecer regras de execução no que diz respeito aos pedidos de autorização abrangidos por esse regulamento. A AESA foi devidamente consultada sobre essas regras.
- (26) O presente regulamento foi elaborado com base nos conhecimentos científicos e técnicos atuais. Por conseguinte, a Comissão deve monitorizar quaisquer desenvolvimentos neste domínio e a publicação de orientações novas ou complementares da AESA.
- (27) O presente regulamento aplica-se aos pedidos apresentados após a sua entrada em vigor. É necessário prever medidas transitórias para permitir que os candidatos respeitem essas normas e para que os pedidos em curso ou prestes a ser apresentados prossigam sem atrasos desnecessários.
- (28) As medidas previstas no presente regulamento estão em conformidade com o parecer do Comité Permanente da Cadeia Alimentar e da Saúde Animal,

ADOTOU O PRESENTE REGULAMENTO:

CAPÍTULO I

DISPOSIÇÕES GERAIS

Artigo 1.º

Âmbito de aplicação

O presente regulamento é aplicável aos pedidos apresentados em conformidade com os artigos 5.º, 11.º, 17.º e 23.º do Regulamento (CE) n.º 1829/2003 para a autorização de:

- Plantas geneticamente modificadas para utilização em géneros alimentícios ou alimentos para animais;
- Géneros alimentícios ou alimentos para animais que contenham ou sejam constituídos por plantas geneticamente modificadas;
- Géneros alimentícios produzidos a partir de ou que contenham ingredientes produzidos a partir de plantas geneticamente modificadas ou alimentos para animais produzidos a partir dessas plantas.

Artigo 2.º

Definições

Para efeitos do disposto no presente regulamento, são aplicáveis as definições do Regulamento (CE) n.º 1829/2003.

As definições de «risco», «avaliação dos riscos» e «perigo» aplicáveis para efeitos do presente regulamento são as previstas no artigo 3.º do Regulamento (CE) n.º 178/2002.

CAPÍTULO II

REQUISITOS GERAIS

Artigo 3.º

Preparação e apresentação dos pedidos apresentados ao abrigo do artigo 5.º, n.º 1, e do artigo 17.º, n.º 1

1. O pedido apresentado ao abrigo do artigo 5.º, n.º 1, e do artigo 17.º, n.º 1, do Regulamento (CE) n.º 1829/2003 deve:

- Ser apresentado em conformidade com os requisitos para a preparação e apresentação dos pedidos indicados no anexo I;
- Conter todas as informações exigidas no anexo I, em conformidade com os requisitos específicos dos artigos 4.º, 5.º e 6.º

2. O pedido deve incluir, para cada um dos requisitos específicos estabelecidos nos artigos 4.º, 5.º e 6.º:

- Os resumos e resultados dos estudos referidos no pedido;
- Anexos com informações pormenorizadas sobre esses estudos.

3. O pedido deve incluir uma lista de verificação que demonstre que as informações exigidas ao abrigo dos artigos 4.º, 5.º e 6.º estão completas.

4. Sempre que um pedido se restrinja a utilização em géneros alimentícios ou em alimentos para animais, deve ser apresentada uma justificação suscetível de verificação quanto aos motivos pelos quais a autorização não deve abranger ambas as utilizações, nos termos do artigo 27.º do Regulamento (CE) n.º 1829/2003.

5. O pedido deve, no momento da apresentação, indicar claramente quais as partes do pedido que o requerente deseja ver tratadas como confidenciais e fornecer uma justificação suscetível de verificação em conformidade com o artigo 30.º do Regulamento (CE) n.º 1829/2003.

As informações adicionais apresentadas durante o processo de autorização devem, no momento da apresentação, indicar claramente quais as partes desta informação adicional que o requerente deseja ver tratadas como confidenciais e fornecer uma justificação suscetível de verificação em conformidade com o artigo 30.º do Regulamento (CE) n.º 1829/2003.

⁽¹⁾ JO L 368 de 23.12.2006, p. 99.

6. Quando já tenham sido apresentados estudos à Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (AESA) para efeitos de um pedido e, se for caso disso, na medida em que estes possam ser utilizados pelo requerente em conformidade com o artigo 31.º do Regulamento (CE) n.º 1829/2003, é possível fazer-se uma referência a esses estudos e aos resultados da avaliação da AESA, com o acordo da mesma, no âmbito de outro pedido.

CAPÍTULO III

REQUISITOS ESPECÍFICOS

Artigo 4.º

Requisitos para a realização de estudos para os pedidos apresentados ao abrigo do artigo 5.º, n.º 3, e do artigo 17.º, n.º 3

1. Os estudos toxicológicos devem ser realizados em instalações que satisfaçam:

- a) Os requisitos da Diretiva 2004/10/CE; ou
- b) Os princípios de boas práticas de laboratório da OCDE (BPL), se esses estudos forem efetuados fora da União.

O requerente deve fornecer elementos de prova para demonstrar tal cumprimento.

2. Os estudos não toxicológicos devem:

- a) Respeitar os princípios de boas práticas de laboratório (BPL) enunciados na Diretiva 2004/10/CE; ou
- b) Ser realizados por organizações acreditadas de acordo com a norma ISO pertinente.

3. As informações sobre os protocolos de estudo e os resultados obtidos dos estudos referidos no n.º 1 e no n.º 2 devem ser abrangentes e incluir os dados em bruto num formato eletrónico adequado para a realização de análises estatísticas e outras.

Artigo 5.º

Requisitos científicos para a avaliação dos riscos dos géneros alimentícios e alimentos para animais geneticamente modificados para os pedidos apresentados ao abrigo do artigo 5.º, n.º 3, e do artigo 17.º, n.º 3

1. As informações, incluindo os estudos, que devem acompanhar o pedido tal como referido no artigo 5.º, n.º 3, alíneas a) a f) e h), e no artigo 17.º, n.º 3, alíneas a) a f) e h), do Regulamento (CE) n.º 1829/2003, devem ser fornecidas em conformidade com os requisitos científicos para a avaliação dos riscos dos géneros alimentícios e alimentos para animais geneticamente modificados que figuram no anexo II do presente regulamento.

2. Em derrogação ao disposto no n.º 1, pode ser apresentado um pedido que não satisfaça todos os requisitos do referido número, desde que:

- a) Não sejam necessárias informações especiais devido à natureza da modificação genética ou do produto; ou
- b) Não seja necessário do ponto de vista científico ou não seja possível do ponto de vista técnico fornecer tais informações.

O requerente deve apresentar uma justificação fundamentada para a derrogação.

3. Os n.ºs 1 e 2 não impedem a AESA de pedir ao requerente, se for caso disso, que complete as informações que acompanham o pedido, tal como previsto no artigo 6.º, n.º 2, e no artigo 18.º, n.º 2, do Regulamento (CE) n.º 1829/2003.

Artigo 6.º

Informações adicionais relacionadas com a avaliação dos riscos dos géneros alimentícios ou alimentos para animais geneticamente modificados para os pedidos apresentados ao abrigo do artigo 5.º, n.º 3, e do artigo 17.º, n.º 3

1. Além das informações exigidas nos termos do artigo 5.º e do anexo II, o pedido deve incluir uma revisão sistemática dos estudos publicados na literatura científica e estudos realizados pelo requerente no período de 10 anos anterior à data de apresentação do processo sobre os potenciais efeitos para a saúde humana e animal dos géneros alimentícios e alimentos para animais geneticamente modificados abrangidos pelo pedido.

2. Durante o processo de autorização, o requerente deve apresentar sem demora à AESA informações adicionais suscetíveis de influenciar a avaliação dos riscos do género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado que tenham surgido após a apresentação do pedido. O requerente deve, em particular, fornecer à AESA informações sobre qualquer proibição ou restrição imposta pela autoridade competente de qualquer país terceiro com base numa avaliação dos riscos do género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado.

Artigo 7.º

Requisitos aplicáveis à monitorização após a colocação no mercado dos géneros alimentícios ou alimentos para animais geneticamente modificados para os pedidos apresentados ao abrigo do artigo 5.º, n.º 3, e do artigo 17.º, n.º 3

1. O requerente deve apresentar uma proposta de monitorização da utilização do género alimentício ou alimento para animais após a sua colocação no mercado, tal como referido no artigo 5.º, n.º 3, alínea k), e no artigo 17.º, n.º 3, alínea k), do Regulamento (CE) n.º 1829/2003, quando as informações fornecidas em conformidade com os artigos 4.º, 5.º e 6.º demonstrem que os géneros alimentícios e alimentos para animais geneticamente modificados cumprem o artigo 4.º, n.º 1, e o artigo 16.º, n.º 1, do Regulamento (CE) n.º 1829/2003 e, em função dos resultados da avaliação dos riscos, for apropriado confirmar:

- a) Que o consumidor/proprietário dos animais segue as recomendações de utilização específicas;
- b) O consumo previsto do género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado; ou

c) A pertinência e a intensidade dos efeitos e efeitos não intencionais detetados durante a avaliação dos riscos antes da comercialização que só podem ser caracterizados com mais profundidade através da monitorização após colocação no mercado.

2. O requerente deve assegurar que a monitorização após colocação no mercado:

- a) É concebida de modo a recolher informações fiáveis com respeito a um ou a vários aspetos referidos no n.º 1. Esta informação deve permitir a deteção de indícios sobre se qualquer eventual efeito (adverso) na saúde pode estar relacionado com o consumo do género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado;
- b) Se baseia em estratégias com vista à recolha de informações pertinentes de intervenientes específicos, incluindo os consumidores, e num fluxo fiável e validado de informações entre os diferentes intervenientes. Devem ser incluídas estratégias mais específicas quando for necessário recolher dados sobre o consumo individual de um alimento específico ou o consumo por determinados grupos etários;
- c) É acompanhada de uma justificação adequada e uma descrição pormenorizada das metodologias selecionadas para monitorização após colocação no mercado proposta, incluindo aspetos relacionados com a análise da informação recolhida.

Artigo 8.º

Requisitos relativos aos métodos de deteção, identificação e quantificação, bem como às amostras de controlo e ao material de referência para os pedidos apresentados ao abrigo do artigo 5.º, n.º 3, artigo 11.º, n.º 2, artigo 17.º, n.º 3, e artigo 23.º, n.º 2,

1. Os pedidos apresentados ao abrigo do artigo 5.º, n.º 1, e do artigo 17.º, n.º 1, do Regulamento (CE) n.º 1829/2003 devem satisfazer os seguintes requisitos, tal como referidos no artigo 5.º, n.º 3, alíneas i) e j), e no artigo 17.º, n.º 3, alíneas i) e j), do mesmo regulamento e enunciados no anexo III do presente regulamento, no que se refere:

- a) Aos métodos de deteção e identificação do evento de transformação;
- b) Às amostras dos géneros alimentícios ou alimentos para animais e respetivas amostras de controlo, bem como às informações sobre o local onde é possível ter acesso ao material de referência.

2. Para os pedidos apresentados nos termos do artigo 11.º, n.º 1, e do artigo 23.º, n.º 1, do Regulamento (CE) n.º 1829/2003, os requisitos enunciados no anexo III do presente regulamento, no que se refere:

- a) Aos métodos de deteção e identificação do evento de transformação;
- b) Às amostras dos géneros alimentícios ou alimentos para animais e respetivas amostras de controlo, bem como às informações sobre o local onde é possível ter acesso ao material de referência

são aplicáveis apenas para efeitos de aplicação do artigo 11.º, n.º 2, alínea d), e do artigo 23.º, n.º 2, alínea d).

CAPÍTULO IV

DISPOSIÇÕES TRANSITÓRIAS E FINAIS

Artigo 9.º

Disposições transitórias

1. Até 8 de dezembro de 2013, os requerentes podem optar por apresentar pedidos abrangidos pelo âmbito de aplicação do presente regulamento nos termos do Regulamento (CE) n.º 641/2004, na versão desse regulamento em vigor em 8 de junho de 2013.

2. Em derrogação ao artigo 4.º, n.º 2, no caso de estudos lançados antes da data de entrada em vigor do presente regulamento e realizados no âmbito de sistemas de garantia de qualidade que não BPF ou ISO, o requerente deve fornecer:

- a) Uma descrição pormenorizada do sistema de garantia de qualidade no âmbito do qual esses estudos foram efetuados; e
- b) Informações completas sobre os protocolos e os resultados obtidos a partir dos estudos, incluindo dados em bruto.

Artigo 10.º

Alterações ao Regulamento (CE) n.º 641/2004

O Regulamento (CE) n.º 641/2004 é alterado do seguinte modo:

1) O artigo 1.º passa a ter a seguinte redação:

«Artigo 1.º

O presente capítulo contém regras pormenorizadas respeitantes aos pedidos de autorização apresentados nos termos dos artigos 5.º e 17.º do Regulamento (CE) n.º 1829/2003, excetuando os pedidos abrangidos pelo Regulamento de Execução (UE) n.º 503/2013 da Comissão (*).

(*) JO L 157 de 8.6.2013, p. 1.»

2) Os artigos 5.º a 19.º são suprimidos.

Artigo 11.º

Alterações ao Regulamento (CE) n.º 1981/2006

O Regulamento (CE) n.º 1981/2006 é alterado do seguinte modo:

1) No artigo 2.º, a alínea a) passa a ter a seguinte redação:

«a) "Procedimento de validação completo";

i) a avaliação, através de um ensaio interlaboratorial envolvendo laboratórios nacionais de referência, dos critérios de desempenho do método estabelecidos pelo requerente em conformidade com o documento intitulado "Definição de requisitos mínimos de desempenho para métodos analíticos aplicáveis aos testes de OGM" referido:

— no caso de plantas geneticamente modificadas para utilização em géneros alimentícios ou alimentos para animais, de géneros alimentícios ou alimentos para animais que contenham ou sejam constituídos por plantas geneticamente modificadas e de alimentos produzidos a partir de ou que contenham ingredientes produzidos a partir de plantas geneticamente modificadas ou alimentos para animais produzidos a partir de plantas geneticamente modificadas, no ponto 3.1.C.4 do anexo III do Regulamento de Execução (UE) n.º 503/2013 (*),

— em todos os outros casos, no ponto 1.B do anexo I do Regulamento (CE) n.º 641/2004,

e

ii) a avaliação da precisão e do rigor do método apresentado pelo requerente.

(*) JO L 157 de 8.6.2013, p. 1.».

2) No artigo 3.º, n.º 2, o primeiro e o segundo parágrafos passam a ter a seguinte redação:

«2. O LCR solicitará ao requerente uma contribuição adicional de 60 000 EUR sempre que for necessário um procedimento de validação completo de um método de deteção e identificação de um evento OGM único, de acordo com os requisitos previstos nas seguintes disposições:

a) Anexo III do Regulamento de Execução (UE) n.º 503/2013, quando o pedido diz respeito a:

i) plantas geneticamente modificadas para utilização em géneros alimentícios ou alimentos para animais,

ii) géneros alimentícios ou alimentos para animais que contenham ou sejam constituídos por plantas geneticamente modificadas,

iii) géneros alimentícios produzidos a partir de ou que contenham ingredientes produzidos a partir de plantas geneticamente modificadas ou alimentos para animais produzidos a partir dessas plantas; ou

b) Ponto 1.B do anexo I do Regulamento (CE) n.º 641/2004, em todos os outros casos.

Este montante será multiplicado pelo número de eventos OGM a submeter a uma validação completa.».

Artigo 12.º

Reexame

1. A Comissão deve monitorizar a aplicação do presente regulamento, a evolução dos conhecimentos científicos em matéria de substituição, redução e aperfeiçoamento da utilização de animais em procedimentos científicos e a publicação de novas orientações da AESA. A Comissão deve monitorizar em particular o resultado do projeto de investigação, denominado GRACE (*GMO Risk Assessment and Communication of Evidence*) (avaliação dos riscos dos OGM e comunicação de provas) no âmbito do programa de trabalho para 2012 do Sétimo Programa-Quadro de Investigação (7.º PQ).

2. A Comissão deve reexaminar o requisito para a realização de estudos de 90 dias sobre alimentação animal em roedores com o género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado inteiro (ponto 1.4.4.1 do anexo II) com base em novos dados científicos. Os resultados desse reexame devem ser publicados até 30 de junho de 2016.

Artigo 13.º

Entrada em vigor

O presente regulamento entra em vigor no vigésimo dia seguinte ao da sua publicação no *Jornal Oficial da União Europeia*.

O presente regulamento é obrigatório em todos os seus elementos e diretamente aplicável em todos os Estados-Membros.

Feito em Bruxelas, em 3 de abril de 2013.

Pela Comissão

O Presidente

José Manuel BARROSO

ANEXO I

PREPARAÇÃO E APRESENTAÇÃO DOS PEDIDOS

O pedido deve incluir as seguintes informações:

PARTE I

INFORMAÇÕES GERAIS

1. Nome e endereço do requerente (empresa ou instituto).
2. Nome, qualificações e experiência do(s) cientista(s) responsável(eis) e dados de contacto da pessoa responsável pela relações com a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (AESA).
3. Designação e especificação da planta geneticamente modificada e respetivos produtos.
4. Âmbito do pedido:
 - a) Géneros alimentícios geneticamente modificados
 - Géneros alimentícios que contenham ou sejam constituídos por plantas geneticamente modificadas
 - Géneros alimentícios produzidos a partir de plantas geneticamente modificadas ou que contenham ingredientes produzidos a partir de plantas geneticamente modificadas
 - b) Alimentos para animais geneticamente modificados
 - Alimentos para animais que contenham ou sejam constituídos por plantas geneticamente modificadas
 - Alimentos para animais produzidos a partir de plantas geneticamente modificadas
 - c) Plantas geneticamente modificadas para utilização em géneros alimentícios ou alimentos para animais
 - Produtos que não sejam géneros alimentícios nem alimentos para animais que contenham ou sejam constituídos por plantas geneticamente modificadas, com exceção dos destinados ao cultivo
 - Sementes e outro material de propagação de plantas para cultivo na União.
5. Identificador único.

Uma proposta de identificador único para a planta geneticamente modificada desenvolvido em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 65/2004.
6. Se for caso disso, uma descrição pormenorizada do método de produção e de fabrico.

Esta descrição pode incluir, por exemplo, uma descrição pormenorizada dos métodos específicos de produção de géneros alimentícios ou alimentos para animais devidos à natureza da modificação genética ou que teriam como resultado géneros alimentícios ou alimentos para animais com características específicas.
7. Se for caso disso, as condições de colocação no mercado do(s) género(s) alimentício(s) ou alimento(s) para animais geneticamente modificado(s), incluindo as condições específicas de utilização e manuseamento.
8. Se for caso disso, o estatuto do género alimentício ou alimento para animais ou das substâncias afins, ao abrigo de outras disposições do direito da União.

Requisitos de autorização adicionais previstos no direito da União, relacionados com a colocação no mercado dos géneros alimentícios ou alimentos para animais, ou «limite máximo de resíduos» (LMR) aplicável quando os géneros alimentícios ou alimentos para animais sejam suscetíveis de conter resíduos de produtos fitofarmacêuticos.

PARTE II

INFORMAÇÕES CIENTÍFICAS

Todos os requisitos indicados na parte II devem ser contemplados no pedido, exceto nos casos em que tais requisitos não sejam justificados pelo âmbito de aplicação (por exemplo, quando o pedido se limita a géneros alimentícios ou alimentos para animais produzidos a partir de OGM).

1. IDENTIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS PERIGOS

1.1. **Informações relativas às plantas recetoras ou (se pertinente) às plantas parentais**

- a) Nome completo:
 - i) nome da família,
 - ii) género,
 - iii) espécie,
 - iv) subespécie,
 - v) cultivar, linhagem,
 - vi) nome comum;
- b) Distribuição geográfica e cultura da planta no interior da União;
- c) Informações sobre as plantas recetoras ou parentais pertinentes para a sua segurança, incluindo quaisquer dados conhecidos sobre toxicidade ou alergenidade;
- d) Dados sobre as utilizações anteriores e atuais da planta recetora, como, por exemplo, um historial de utilização segura relativamente ao consumo como género alimentício ou alimento para animais, incluindo informações sobre a forma como a planta é normalmente cultivada, transportada e armazenada, a eventual necessidade de um tratamento especial para tornar a planta segura para consumo e o papel que a planta assume normalmente no regime alimentar (por exemplo, qual a parte da planta que é utilizada como fonte de alimento, se o consumo é importante em subgrupos especiais da população, quais os principais macro ou micronutrientes com que contribui para o regime alimentar);
- e) Informações adicionais sobre as plantas recetoras ou parentais exigidas para os aspetos de segurança ambiental:
 - i) informação relativa à reprodução:
 - modo(s) de reprodução,
 - fatores específicos que afetem a reprodução (caso existam),
 - tempo de geração,
 - ii) compatibilidade sexual com outras espécies de plantas cultivadas ou silvestres,
 - iii) capacidade de sobrevivência:
 - capacidade para formar estruturas de sobrevivência ou dormência,
 - fatores específicos, caso existam, que afetem a capacidade de sobrevivência,
 - iv) disseminação:
 - formas e extensão da disseminação (incluindo, por exemplo, uma estimativa do modo como o pólen e/ou as sementes viáveis declinam com a distância),
 - fatores específicos que afetem a disseminação, caso existam,
 - v) distribuição geográfica na União das espécies sexualmente compatíveis,

- vi) no caso das espécies de plantas que não sejam cultivadas na União, uma descrição do seu habitat natural, incluindo informação sobre os seus predadores, parasitas, concorrentes e simbiossiontes naturais,
- vii) outras potenciais interações da planta geneticamente modificada com organismos que existam no ecossistema onde é geralmente cultivada ou noutros locais, incluindo informação sobre eventuais efeitos tóxicos para o ser humano, os animais e outros organismos.

1.2. **Caracterização molecular**

1.2.1. *Informações relativas à modificação genética*

1.2.1.1. Descrição dos métodos utilizados para a modificação genética

1.2.1.2. Natureza e origem do vetor utilizado

1.2.1.3. Fonte do ácido nucleico dador utilizado para a transformação, dimensão e função pretendida de cada fragmento constitutivo da sequência que se pretende inserir

1.2.2. *Informações relativas à planta geneticamente modificada*

1.2.2.1. Descrição geral dos traços e das características introduzidos ou modificados

1.2.2.2. Informação sobre as sequências realmente inseridas/suprimidas

1.2.2.3. Informações sobre a expressão da sequência inserida

1.2.2.4. Estabilidade genética da sequência inserida e estabilidade fenotípica da planta geneticamente modificada

1.2.2.5. Risco potencial associado à transferência horizontal de genes

1.2.3. *Informações adicionais relativas à planta geneticamente modificada necessárias para os aspetos de segurança ambiental*

1.2.3.1. Informações sobre o modo como a planta geneticamente modificada difere da planta recetora em termos de reprodução, disseminação, capacidade de sobrevivência e outras propriedades

1.2.3.2. Qualquer alteração da capacidade da planta geneticamente modificada para transferir o material genético para outros organismos, nomeadamente:

a) Transferência de genes de planta para bactéria;

b) Transferência de genes de planta para planta.

1.2.4. *Conclusões da caracterização molecular*

1.3. **Análise comparativa**

1.3.1. *Escolha do equivalente tradicional e comparadores adicionais*

1.3.2. *Delineamento experimental e análise estatística dos dados provenientes de ensaios de campo para análise comparativa*

1.3.2.1. Descrição dos protocolos para o delineamento experimental

1.3.2.2. Análise estatística

1.3.3. *Seleção do material e dos compostos para análise*

1.3.4. *Análise comparativa da composição*

1.3.5. *Análise comparativa das características agronómicas e fenotípicas*

1.3.6. *Efeitos da transformação*

1.3.7. *Conclusão*

1.4. Toxicologia

- 1.4.1. *Ensaaios de proteínas recentemente expressas*
- 1.4.2. *Ensaaios de novos constituintes, com exceção das proteínas*
- 1.4.3. *Informações sobre os constituintes naturais de géneros alimentícios e alimentos para animais*
- 1.4.4. *Ensaaios do género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado inteiro*
 - 1.4.4.1. Estudo alimentar de 90 dias em roedores
 - 1.4.4.2. Estudos com animais relativamente à toxicidade reprodutiva, de desenvolvimento ou crónica
 - 1.4.4.3. Outros estudos com animais para examinar a segurança e as características dos géneros alimentícios e alimentos para animais geneticamente modificados
- 1.4.5. *Conclusão da avaliação toxicológica*

1.5. Alergenicidade

- 1.5.1. *Avaliação da alergenidade da proteína recentemente expressa*
- 1.5.2. *Avaliação da alergenidade da planta geneticamente modificada inteira*
- 1.5.3. *Conclusão da avaliação da alergenidade*

1.6. Avaliação nutricional

- 1.6.1. *Avaliação nutricional dos géneros alimentícios geneticamente modificados*
- 1.6.2. *Avaliação nutricional dos alimentos para animais geneticamente modificados*
- 1.6.3. *Conclusão da avaliação nutricional*

2. AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO – NÍVEIS PREVISTOS DE INGESTÃO OU DE UTILIZAÇÃO**3. CARACTERIZAÇÃO DOS RISCOS****4. MONITORIZAÇÃO APÓS A COLOCAÇÃO NO MERCADO DOS GÉNEROS ALIMENTÍCIOS OU ALIMENTOS PARA ANIMAIS GENETICAMENTE MODIFICADOS****5. AVALIAÇÃO AMBIENTAL****6. PLANO DE MONITORIZAÇÃO AMBIENTAL****7. INFORMAÇÕES ADICIONAIS RELACIONADAS COM A SEGURANÇA DOS GÉNEROS ALIMENTÍCIOS E ALIMENTOS PARA ANIMAIS GENETICAMENTE MODIFICADOS**

Deve ser incluída no pedido uma revisão sistemática dos estudos publicados na literatura científica e nos estudos realizados pelo requerente no período de 10 anos anterior à data de apresentação da documentação sobre os potenciais efeitos na saúde humana e animal dos géneros alimentícios e dos alimentos para animais geneticamente modificados abrangidos pelo pedido. Esta revisão sistemática deve ser efetuada tendo em conta as orientações da AESA sobre a aplicação da metodologia de análise sistemática às avaliações de segurança dos géneros alimentícios e dos alimentos para animais, a fim de apoiar a tomada de decisões ⁽¹⁾.

Sempre que as informações provenientes de tais estudos não sejam coerentes com as informações obtidas dos estudos realizados em conformidade com os requisitos estabelecidos no anexo II, o requerente deve fornecer uma análise exaustiva dos respetivos estudos e fornecer explicações plausíveis para as discrepâncias observadas.

O requerente deve fornecer outras informações que possam ter influência sobre a avaliação da segurança dos géneros alimentícios ou alimentos para animais geneticamente modificados e que tenham surgido depois da apresentação do pedido, bem como todas as informações relativas a qualquer proibição ou restrição imposta pela autoridade competente de qualquer país terceiro com base numa avaliação da segurança.

PARTE III**PROTOCOLO DE CARTAGENA**

O pedido deve fornecer as informações exigidas no artigo 5.º, n.º 3, alínea c), e no artigo 17.º, n.º 3, alínea c), do Regulamento (CE) n.º 1829/2003 para efeitos de conformidade com o anexo II do Protocolo de Cartagena sobre Segurança Biológica à Convenção sobre Diversidade Biológica.

⁽¹⁾ EFSA Journal 2010; 8(6):1637.

As informações fornecidas devem incluir, no mínimo, as informações especificadas no anexo II do Regulamento (CE) n.º 1946/2003 do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽¹⁾:

- a) Nome e coordenadas de contacto do requerente de uma decisão relativa a uma utilização nacional;
- b) Nome e coordenadas de contacto da autoridade responsável pela decisão;
- c) Nome e identidade do OGM;
- d) Descrição da modificação genética, da técnica usada e das características resultantes do OGM;
- e) Qualquer traço de identificação particular do OGM;
- f) Estatuto taxonómico, nome comum, ponto de recolha ou aquisição e características do organismo recetor ou dos organismos parentais relacionadas com segurança biológica;
- g) Centros de origem e centros de diversidade genética, caso sejam conhecidos, do organismo recetor e/ou dos organismos parentais, e descrição dos habitats onde os organismos possam subsistir ou proliferar;
- h) Estatuto taxonómico, nome comum, ponto de recolha ou aquisição e características do organismo ou dos organismos dadores relacionadas com segurança biológica.
- i) Utilizações aprovadas do OGM;
- j) Relatório sobre a avaliação dos riscos, conforme com o anexo II da Diretiva 2001/18/CE;
- k) Métodos sugeridos para a manipulação, a armazenagem, o transporte e a utilização seguros, incluindo a embalagem, a rotulagem, a documentação, a eliminação e os procedimentos de emergência, nos casos apropriados.

PARTE IV

ROTULAGEM

O pedido deve conter:

- a) Uma proposta de rotulagem em todas as línguas oficiais da União sempre que, nos termos do artigo 5.º, n.º 3, alínea f), e do artigo 17.º, n.º 3, alínea f), do Regulamento (CE) n.º 1829/2003, for necessária uma proposta de rotulagem específica;
- b) Uma declaração justificada em como o género alimentício ou alimento para animais não dá origem a preocupações éticas ou religiosas ou uma proposta de rotulagem em todas as línguas oficiais da União, tal como exigido no artigo 5.º, n.º 3, alínea g), e no artigo 17.º, n.º 3, alínea g), do Regulamento (CE) n.º 1829/2003;
- c) Se for caso disso, uma proposta de rotulagem em conformidade com os requisitos do ponto A.8 do anexo IV da Diretiva 2001/18/CE.

PARTE V

MÉTODOS DE DETEÇÃO, AMOSTRAGEM E IDENTIFICAÇÃO E MATERIAL DE REFERÊNCIA

O requerente deve fornecer os métodos de deteção, amostragem e identificação, bem como amostras dos géneros alimentícios ou alimentos para animais e respetivas amostras de controlo, ao Laboratório de Referência da União Europeia (LRUE) referido artigo 32.º do Regulamento (CE) n.º 1829/2003.

O pedido deve incluir uma cópia do formulário preenchido para a apresentação dessas amostras ao LRUE e a prova de que foram enviadas ao LRUE.

O pedido deve incluir informações sobre o local onde é possível ter acesso ao material de referência.

O requerente deve seguir as instruções para a preparação e o envio das amostras fornecidas pelo Laboratório de Referência da UE (LRUE) referido no artigo 32.º do Regulamento (CE) n.º 1829/2003. Essas instruções estão publicadas na seguinte página web: <http://gmo-crl.jrc.ec.europa.eu/guidancedocshmt>

⁽¹⁾ JO L 287 de 5.11.2003, p. 1.

PARTE VI

INFORMAÇÕES ADICIONAIS A FORNECER NO CASO DE PLANTAS GENETICAMENTE MODIFICADAS E/OU DE GÉNEROS ALIMENTÍCIOS OU DE ALIMENTOS PARA ANIMAIS QUE CONTENHAM OU SEJAM CONSTITUÍDOS POR PLANTAS GENETICAMENTE MODIFICADAS

As informações exigidas na notificação, tal como estabelecido no anexo III da Diretiva 2001/18/CE, deverão ser fornecidas quando não forem abrangidas pelos requisitos de outras partes do pedido.

PARTE VII

RESUMO DOS PEDIDOS

Esta parte estabelece o formulário normalizado que o resumo do dossier do pedido deve seguir.

Em função do âmbito de aplicação, algumas das informações solicitadas podem não ser aplicáveis.

O resumo não deve conter partes consideradas confidenciais em conformidade com o artigo 30.º do Regulamento (CE) n.º 1829/2003.

1. INFORMAÇÕES GERAIS

1.1. **Pormenores do pedido**

- a) Estado-Membro do pedido
- b) Número do pedido
- c) Designação do produto (comercial e quaisquer outros nomes)
- d) Data de receção do pedido válido

1.2. **Requerente**

- a) Nome do requerente
- b) Endereço do requerente
- c) Nome e endereço do representante do requerente estabelecido na União (se o requerente não estiver estabelecido na União)

1.3. **Âmbito do pedido**

- a) Géneros alimentícios geneticamente modificados
 - Géneros alimentícios que contenham ou sejam constituídos por plantas geneticamente modificadas
 - Géneros alimentícios produzidos a partir de plantas geneticamente modificadas ou que contenham ingredientes produzidos a partir de plantas geneticamente modificadas
- b) Alimentos para animais geneticamente modificados
 - Alimentos para animais que contenham ou sejam constituídos por plantas geneticamente modificadas
 - Alimentos para animais produzidos a partir de plantas geneticamente modificadas
- c) Plantas geneticamente modificadas para utilização na alimentação humana e animal
 - Produtos que não sejam géneros alimentícios nem alimentos para animais que contenham ou sejam constituídos por plantas geneticamente modificadas, com exceção dos destinados ao cultivo
 - Sementes e material de propagação de plantas para cultivo na União

1.4. **O produto ou as utilizações do(s) produto(s) fitofarmacêutico(s) correspondente(s) já estão autorizados ou sujeitos a outro procedimento de autorização na União?**

Não

Sim (nesse caso, especificar)

1.5. **A planta geneticamente modificada foi notificada nos termos da parte B da Diretiva 2001/18/CE?**

Sim

Não (nesse caso, indicar os dados da análise de riscos com base nos elementos da parte B da Diretiva 2001/18/CE)

1.6. **A planta geneticamente modificada ou os produtos derivados foram anteriormente notificados para comercialização na União ao abrigo da parte C da Diretiva 2001/18/CE?**

Não

Sim (nesse caso, especificar)

1.7. **O produto foi objeto de um pedido e/ou autorizado num país terceiro, quer anteriormente quem em simultâneo com este pedido?**

Não

Sim Nesse caso, especificar o país terceiro, a data de apresentação do pedido e, se disponível, uma cópia das conclusões da avaliação dos riscos, a data da autorização e o âmbito do pedido

1.8. **Descrição geral do produto**

- a) Nome da planta recetora ou parental e função prevista da modificação genética
- b) Tipos de produtos destinados a colocação no mercado de acordo com a autorização solicitada e qualquer forma específica sob a qual o produto não pode ser colocado no mercado (tais como sementes, flores de corte, partes vegetativas) proposta como condição da autorização solicitada
- c) Utilização prevista do produto e tipos de utilizadores
- d) Quaisquer instruções e recomendações específicas em matéria de utilização, armazenamento e manipulação, incluindo restrições obrigatórias propostas como condição da autorização solicitada
- e) Se aplicável, zonas geográficas da União a que o produto deverá ficar confinado nos termos da autorização solicitada
- f) Qualquer tipo de ambiente para o qual o produto é inadequado
- g) Quaisquer requisitos propostos relativos à embalagem
- h) Quaisquer exigências propostas relativas à rotulagem, para além das que são impostas por legislação da UE aplicável que não o Regulamento (CE) n.º 1829/2003 e, se necessário, uma proposta de rotulagem específica de acordo com o artigo 13.º, n.º 2 e n.º 3, o artigo 25.º, n.º 2, alíneas c) e d), e o artigo 25.º, n.º 3, do Regulamento (CE) n.º 1829/2003.

No caso de produtos que não sejam géneros alimentícios nem alimentos para animais que contenham ou sejam constituídos por plantas geneticamente modificadas, deve ser incluída uma proposta de rotulagem que respeite os requisitos do ponto A.8 do anexo IV da Diretiva 2001/18/CE

i) Procura potencial estimada

i) na UE

ii) nos mercados de exportação da UE

j) Identificador único em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 65/2004

- 1.9. **Medidas sugeridas pelo requerente a adotar em caso de libertação acidental ou de utilização incorreta do produtos e medidas previstas em matéria de eliminação e tratamento**
2. INFORMAÇÕES RELATIVAS ÀS PLANTAS RECETORAS OU (SE PERTINENTE) ÀS PLANTAS PARENTAIS
 - 2.1. **Nome completo:**
 - a) Nome da família
 - b) Género
 - c) Espécie
 - d) Subespécie
 - e) Cultivar/linhagem
 - f) Nome comum
 - 2.2. **Distribuição geográfica e cultivo da planta, incluindo a sua distribuição no interior da União**
 - 2.3. **Informações relativas à reprodução (para os aspetos de segurança ambiental)**
 - a) Modo(s) de reprodução
 - b) Fatores específicos que afetam a reprodução
 - c) Tempo de geração
 - 2.4. **Compatibilidade sexual com outras espécies de plantas cultivadas ou silvestres (para os aspetos de segurança ambiental)**
 - 2.5. **Capacidade de sobrevivência (para os aspetos de segurança ambiental)**
 - a) Capacidade para formar estruturas de sobrevivência ou dormência
 - b) Fatores específicos que afetam a capacidade de sobrevivência
 - 2.6. **Disseminação (para os aspetos de segurança ambiental)**
 - a) Formas e extensão da disseminação
 - b) Fatores específicos que afetam a disseminação
 - 2.7. **Distribuição geográfica na União das espécies sexualmente compatíveis (para os aspetos de segurança ambiental)**
 - 2.8. **No caso das espécies de plantas que não sejam normalmente cultivadas na União, descrição do seu habitat natural, incluindo informações sobre os seus predadores, parasitas, concorrentes e simbioses naturais (para os aspetos de segurança ambiental)**
 - 2.9. **Outras interações potenciais, pertinentes para a planta geneticamente modificada, da planta com organismos que existam no ecossistema onde é geralmente cultivada ou noutros locais, incluindo informação sobre eventuais efeitos tóxicos para o ser humano, os animais e outros organismos (para os aspetos de segurança ambiental)**
3. CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR
 - 3.1. **Informações relativas à modificação genética**
 - a) Descrição dos métodos utilizados para a modificação genética
 - b) Natureza e fonte do vetor utilizado
 - c) Fonte do de ácido nucleico dador utilizado para a transformação, dimensão e função pretendida de cada fragmento constitutivo da sequência que se pretende inserir
 - 3.2. **Informações relativas à planta geneticamente modificada**
 - 3.2.1. *Descrição dos traços e das características introduzidos ou modificados*

- 3.2.2. *Informação sobre as sequências de ácidos nucleicos efetivamente inseridas ou eliminadas*
- O número de cópias de todas as sequências inseridas detetáveis, tanto completas como parciais
 - No caso de eliminação(ões), a dimensão e a função da(s) região(ões) eliminada(s)
 - A localização subcelular da sequência inserida (núcleo, cloroplastos, mitocôndrias, ou mantida numa forma não integrada) e os métodos para a sua determinação
 - A organização do material genético inserido no local de inserção
 - No caso de modificações que não consistem em inserção ou eliminação, descrever a função do material genético modificado, previa e posteriormente à modificação, bem como as mudanças diretas verificadas na expressão dos genes resultantes da modificação
- 3.2.3. *Informações relativas à expressão da sequência inserida*
- Informações sobre a expressão evolucionária da sequência inserida durante o ciclo de vida da planta
 - Partes da planta onde a sequência inserida se exprime
- 3.2.4. *Estabilidade genética da sequência inserida e estabilidade fenotípica da planta geneticamente modificada*
- 3.2.5. *Informações (para aspetos de segurança ambiental) sobre o modo como a planta geneticamente modificada difere da planta recetora em termos de:*
- Modo(s) e/ou taxa de reprodução
 - Disseminação
 - Capacidade de sobrevivência
 - Outras diferenças
- 3.2.6. *Qualquer alteração da capacidade da planta geneticamente modificada para transferir o material genético para outros organismos (para aspetos de segurança ambiental)*
- Transferência de genes de planta para bactéria
 - Transferência de genes de planta para planta
4. ANÁLISE COMPARATIVA
- 4.1. **Escolha do equivalente tradicional e comparadores adicionais**
- 4.2. **Delineamento experimental e análise estatística dos dados provenientes de ensaios de campo para análise comparativa**
- Descrição do delineamento experimental (número de localizações, períodos vegetativos, distribuição geográfica, replicados e número de variedades comerciais em cada localização) e da análise estatística.
- 4.3. **Seleção do material e dos compostos para análise**
- 4.4. **Análise comparativa das características agronómicas e fenotípicas**
- 4.5. **Efeito da transformação**
5. TOXICOLOGIA
- Ensaio toxicológico de proteínas recentemente expressas
 - Ensaio de novos constituintes, com exceção das proteínas
 - Informações sobre componentes naturais dos géneros alimentícios ou alimentos para animais
 - Ensaio do género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado inteiro

6. ALERGENICIDADE
 - a) Avaliação da alergenicidade da proteína recentemente expressa
 - b) Avaliação da alergenicidade da planta geneticamente modificada inteira
7. AVALIAÇÃO NUTRICIONAL
 - a) Avaliação nutricional dos géneros alimentícios geneticamente modificados
 - b) Avaliação nutricional dos alimentos para animais geneticamente modificados
8. AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO – NÍVEIS PREVISTOS DE INGESTÃO OU DE UTILIZAÇÃO
9. CARACTERIZAÇÃO DOS RISCOS
10. MONITORIZAÇÃO APÓS A COLOCAÇÃO NO MERCADO DOS GÉNEROS ALIMENTÍCIOS OU ALIMENTOS PARA ANIMAIS GENETICAMENTE MODIFICADOS
11. AVALIAÇÃO AMBIENTAL
 - 11.1. **Mecanismo de interação entre as plantas geneticamente modificadas e os organismos alvo**
 - 11.2. **Potenciais alterações das interações entre a planta geneticamente modificada e o ambiente biótico resultantes da modificação genética**
 - a) Persistência e capacidade invasiva
 - b) Vantagem ou desvantagem seletiva
 - c) Potencial de transferência de genes
 - d) Interações entre a planta geneticamente modificada e os organismos alvo
 - e) Interações entre a planta geneticamente modificada e os organismos não alvo
 - f) Efeitos na saúde humana
 - g) Efeitos na saúde animal
 - h) Efeitos nos processos biogeoquímicos
 - i) Impactos das técnicas específicas de cultivo, gestão e colheita
 - 11.3. **Potenciais interações com o ambiente abiótico**
 - 11.4. **Caracterização dos riscos**
12. PLANO DE MONITORIZAÇÃO AMBIENTAL
 - a) Geral (avaliação dos riscos, informações de base)
 - b) Interação entre a avaliação dos riscos ambientais e a monitorização
 - c) Monitorização específica para cada caso de plantas geneticamente modificadas (abordagem, estratégia, método e análise)
 - d) Vigilância geral do impacto da planta geneticamente modificada (abordagem, estratégia, método e análise)
 - e) Relatório dos resultados da monitorização
13. TÉCNICAS DE DETEÇÃO E IDENTIFICAÇÃO DA PLANTA GENETICAMENTE MODIFICADA
14. INFORMAÇÕES SOBRE ANTERIORES LIBERTAÇÕES DA PLANTA GENETICAMENTE MODIFICADA (PARA EFEITOS DE AVALIAÇÃO DOS RISCOS AMBIENTAIS)

14.1. Historial de anteriores libertações da planta geneticamente modificada notificadas nos termos da parte B da Diretiva 2001/18/CE ou da parte B da Diretiva 90/220/CEE do conselho ⁽¹⁾ pelo mesmo notificador

- a) Número da notificação
- b) Conclusões da monitorização pós-libertação
- c) Resultados da libertação no que se refere a eventuais riscos para a saúde humana e o ambiente apresentados à autoridade competente nos termos do artigo 10.º da Diretiva 2001/18/CE

14.2. Historial de anteriores libertações da planta geneticamente modificada realizadas fora da União pelo mesmo notificador

- a) País onde ocorreu a libertação
- b) Autoridade que supervisionou a libertação
- c) Local de libertação
- d) Objetivo da libertação
- e) Duração da libertação
- f) Objetivo da monitorização pós-libertação
- g) Duração da monitorização pós-libertação
- h) Conclusões da monitorização pós-libertação
- i) Resultados da libertação no que se refere a eventuais riscos para a saúde humana e o ambiente

⁽¹⁾ JO L 117 de 8.5.1990, p. 15.

ANEXO II

REQUISITOS CIENTÍFICOS PARA A AVALIAÇÃO DOS RISCOS DOS GÉNEROS ALIMENTÍCIOS E ALIMENTOS PARA ANIMAIS GENETICAMENTE MODIFICADOS

I. INTRODUÇÃO

1. DEFINIÇÕES

Para efeitos do presente anexo, entende-se por:

1. «Identificação dos perigos», a identificação de agentes biológicos, químicos e físicos suscetíveis de causar efeitos adversos sobre a saúde e que podem estar presentes num determinado género alimentício e alimento para animais ou grupos de géneros alimentícios e alimentos para animais.
2. «Caracterização dos perigos», a avaliação qualitativa e/ou quantitativa da natureza dos efeitos adversos para a saúde associados a agentes biológicos, químicos e físicos que possam estar presentes nos géneros alimentícios e alimentos para animais.
3. «Caracterização dos riscos», a estimativa qualitativa e/ou quantitativa, incluindo as incertezas que lhes estão associadas, da probabilidade de ocorrência e da gravidade dos efeitos adversos para a saúde conhecidos ou potenciais numa dada população, com base na identificação dos perigos, na caracterização dos perigos e na avaliação da exposição.

2. CONSIDERAÇÕES ESPECÍFICAS

2.1. Inserção de genes marcadores e outras sequências de ácido nucleico que não são indispensáveis para atingir o traço desejado

A fim de facilitar a avaliação dos riscos, o requerente deve esforçar-se por minimizar a presença de sequências de ácido nucleico inseridas que não sejam indispensáveis para atingir o traço desejado.

Durante o processo de modificação genética de plantas e de outros organismos, utilizam-se frequentemente genes marcadores para facilitar a seleção e a identificação de células geneticamente modificadas que contêm o gene que interessa inserido no genoma do organismo hospedeiro, entre a grande maioria de células não transformadas. O requerente deve selecionar cuidadosamente tais genes marcadores, devendo ser respeitado o disposto no artigo 4.º, n.º 2, da Diretiva 2001/18/CE. Assim, tendo isto em conta, o requerente deve procurar desenvolver OGM sem utilizar marcadores genéticos de resistência aos antibióticos.

2.2. Avaliação dos risco dos géneros alimentícios e alimentos para animais geneticamente modificados que contêm eventos de transformação combinados

Para a avaliação dos risco dos géneros alimentícios e alimentos para animais geneticamente modificados que contêm um ou vários eventos de transformação combinados obtidos pelo cruzamento convencional de plantas geneticamente modificadas que contêm um ou vários eventos de transformação, o requerente deve incluir uma avaliação dos riscos de cada evento de transformação único ou, nos termos do artigo 3.º, n.º 6, do presente regulamento, remeter para pedidos já apresentados. A avaliação dos risco dos géneros alimentícios e alimentos para animais geneticamente modificados que contenham eventos de transformação combinados deve igualmente incluir uma avaliação dos seguintes aspetos:

- a) A estabilidade dos eventos de transformação;
- b) A expressão dos eventos de transformação;
- c) Os potenciais efeitos sinérgicos ou antagonistas resultantes da combinação de eventos de transformação devem ser sujeitos a uma avaliação em conformidade com os pontos 1.4 (Toxicologia), 1.5 (Alergenicidade) e 1.6 (Avaliação nutricional).

No caso de géneros alimentícios ou alimentos para animais geneticamente modificados que contenham, consistam em ou sejam produzidos a partir de plantas geneticamente modificadas e cujo cultivo esteja associado à produção de materiais geneticamente modificados que contenham várias subcombinações de eventos de transformação (culturas segregadas), o pedido deve incluir todas as subcombinações independentemente da sua origem que ainda não foram autorizadas. Nesse caso, o requerente deve apresentar uma fundamentação científica que justifique que não há necessidade de fornecer dados experimentais relativos às subcombinações em causa ou, na ausência dessa fundamentação, deve fornecer os dados experimentais.

No caso de géneros alimentícios ou alimentos para animais geneticamente modificados que contenham, consistam em ou sejam produzidos a partir de plantas geneticamente modificadas e cujo cultivo não conduza à produção de materiais geneticamente modificados que contenham várias subcombinações de eventos de transformação (culturas não segregadas), o pedido deve incluir apenas a combinação a colocar no mercado.

As regras estabelecidas na presente secção aplicam-se, *mutatis mutandis*, a eventos de transformação que estejam combinados por outros meios, tais como a cotransformação e a retransformação.

II. REQUISITOS CIENTÍFICOS

1. IDENTIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS PERIGOS
 - 1.1. **Informações relativas às plantas recetoras ou (se pertinente) às plantas parentais**
 - 1.1.1. O requerente deve fornecer informações completas relativas às plantas recetoras ou (se pertinente) às plantas parentais que permitam:
 - a) Avaliar todos os aspetos eventualmente problemáticos, tais como a presença de toxinas naturais ou alergénios;
 - b) Identificar a necessidade de análises específicas.
 - 1.1.2. Para efeitos do disposto no ponto 1.1.1, o requerente deve apresentar as seguintes informações:
 - a) Nome completo;
 - i) nome da família,
 - ii) género,
 - iii) espécie,
 - iv) subespécie,
 - v) cultivar/linhagem ou estirpe,
 - vi) nome comum;
 - b) Distribuição geográfica e cultivo da planta, incluindo a sua distribuição no interior da União;
 - c) Informações sobre as plantas recetoras ou parentais pertinentes para a sua segurança, incluindo quaisquer dados conhecidos sobre toxicidade ou alergenicidade;
 - d) Dados sobre as utilizações anteriores e atuais da planta recetora. Estas informações devem incluir o historial de utilização segura relativamente ao consumo como género alimentício ou alimento para animais, informações sobre a forma como a planta é normalmente cultivada, transportada e armazenada, se é necessário um tratamento especial para tornar a planta segura para consumo, bem como uma descrição do papel que a planta assume normalmente no regime alimentar (por exemplo, qual a parte da planta que é utilizada como fonte de alimento, se o consumo é importante em subgrupos especiais da população, quais os principais macro ou micronutrientes com que contribui para o regime alimentar).
 - 1.2. **Caracterização molecular**
 - 1.2.1. *Informações relativas à modificação genética*

O requerente deve fornecer informações suficientes sobre a modificação genética:

 - a) Para identificar os ácidos nucleicos destinados a transformação e as sequências de vetores relacionadas potencialmente transmitidas à planta recetora;
 - b) Para caracterizar os ácidos nucleicos efetivamente inseridos na planta.
 - 1.2.1.1. Descrição dos métodos utilizados para a modificação genética

O requerente deve fornecer informações sobre os seguintes elementos:

 - a) O método de transformação genética, incluindo referências relevantes;
 - b) O material vegetal recetor;
 - c) A espécie e a estirpe de *Agrobacterium* e de outros micróbios, se utilizada durante o processo de transformação genética;
 - d) Os plasmídeos auxiliares, se utilizados durante o processo de transformação genética;
 - e) A fonte de ácidos nucleicos transportadores, se utilizados durante o processo de transformação genética.

1.2.1.2. Natureza e origem do vetor utilizado

O requerente deve fornecer as seguintes informações:

- a) Um mapa físico dos elementos funcionais e de outros componentes do plasmídeo/vetor, juntamente com as informações relevantes necessárias para a interpretação das análises moleculares (tais como locais de restrição, a posição dos iniciadores utilizados na reação em cadeia da polimerase (PCR), a localização de sondas utilizadas na análise Southern). A região destinada a inserção deve ser claramente indicada;
- b) Um quadro que identifique cada componente do vetor/plasmídeo (incluindo a região destinada a inserção), a sua dimensão, proveniência e função pretendida.

1.2.1.3. Fonte do dador de ácidos nucleicos utilizados para a transformação, dimensão e função pretendida de cada fragmento constitutivo da sequência que se pretende inserir

O requerente deve fornecer informações sobre o(s) organismo(s) dador(es) e a(s) sequência(s) de ácidos nucleicos que se pretende inserir, a fim de determinar se a natureza do(s) organismo(s) dador(es) ou a(s) sequência(s) de ácidos nucleicos podem dar origem a problemas de segurança.

As informações sobre a função da(s) região(ões) de ácidos nucleicos destinada(s) a inserção devem incluir os seguintes elementos:

- a) A sequência completa de ácidos nucleicos que se pretende inserir, incluindo informações sobre qualquer modificação deliberada da(s) sequência(s) correspondente(s) no(s) organismo(s) dador(es);
- b) O historial de utilização segura dos produtos génicos provenientes das regiões destinadas a inserção;
- c) Dados sobre a possível relação dos produtos génicos com toxinas, antinutrientes e alergénios conhecidos.

As informações relativas a cada organismo dador devem incluir:

- a classificação taxonómica;
- o historial de utilização no que se refere à segurança dos géneros alimentícios e alimentos para animais.

1.2.2. Informações relativas à planta geneticamente modificada

1.2.2.1. Descrição geral dos traços e das características introduzidos ou modificados

As informações fornecidas no âmbito do presente ponto podem limitar-se a uma descrição geral dos traços introduzidos e das alterações resultantes do fenótipo e do metabolismo da planta.

Por exemplo, quando o traço introduzido for uma tolerância a herbicidas, o requerente deve fornecer informações relativas ao modo de ação da substância ativa e ao seu metabolismo na planta.

1.2.2.2. Informação sobre as sequências realmente inseridas/suprimidas

O requerente deve fornecer as seguintes informações:

- a) A dimensão e o número de cópias de todas as inserções detetáveis, tanto completas como parciais; isto é geralmente determinado pela análise de Southern.

As combinações de sondas/enzimas de restrição utilizadas para este fim devem proporcionar uma cobertura completa das sequências que poderiam ser inseridas na planta geneticamente modificada, tais como quaisquer partes do plasmídeo/vetor ou qualquer transportador ou ácidos nucleicos exógenos que permaneçam na planta geneticamente modificada.

A análise de Southern deve abarcar todos os *loci* transgénicos, bem como as sequências adjacentes, e incluir todos os controlos adequados.

Para a determinação do número de cópias da sequência inserida, podem também ser utilizados métodos complementares (p. ex., PCR em tempo real);

- b) A organização e a sequência do material genético inserido em cada local de inserção num formato eletrónico normalizado, com o objetivo de identificar as alterações nas sequências inseridas em comparação com a sequência que se pretende inserir.
- c) No caso de eliminação(ões), a dimensão e a função da(s) região(ões) eliminada(s), sempre que possível;
- d) Localização(ões) subcelulares da(s) sequência(s) inserida(s) [núcleo, cloroplastos, mitocôndrias, ou mantida(s) em forma não integrada] e métodos para a sua determinação;
- e) Informação contida na sequência, num formato eletrónico normalizado, para as regiões 5' e 3' adjacentes em cada local de inserção, com o objetivo de identificar as interrupções dos genes conhecidos.

As análises bioinformáticas devem ser efetuadas utilizando bases de dados atualizadas com o objetivo de realizar pesquisas de similaridades intraespécie e interespécies.

No caso de plantas geneticamente modificadas que contêm eventos de transformação combinados, deve ser avaliada a segurança das potenciais interações entre quaisquer alterações não intencionais observadas em cada local de inserção;

- f) Quadros abertos de leitura (*Open Reading Frames*) (em seguida designados «ORF» e definidos como qualquer sequência de nucleótidos que contenha uma sequência de codões que não é interrompida pela presença de um codão de finalização no mesmo quadro de leitura) criados pela modificação genética nos locais de junção com o ADN genómico ou devido a reajustamentos internos da(s) sequência(s) inserida(s).

Os ORF devem ser analisados entre codões de finalização, sem limitar o seu comprimento. Devem realizar-se análises bioinformáticas para investigar as possíveis semelhanças com toxinas ou alérgenos conhecidos, utilizando bases de dados atualizadas.

Devem ser indicadas as características e as versões das bases de dados.

Dependendo das informações recolhidas, podem ser necessárias outras análises (tais como análises de transcrição) para completar a avaliação dos riscos.

1.2.2.3. Informações sobre a expressão da sequência inserida

O requerente deve fornecer informações:

- para demonstrar se a sequência inserida/modificada tem como resultado as alterações previstas aos níveis das proteínas, do ARN e/ou dos metabolitos;
- para caracterizar a expressão não intencional potencial de novos ORF identificados no ponto 1.2.2.2, alínea f), como suscitando uma preocupação em termos de segurança.

Para estes efeitos, o requerente deve apresentar as seguintes informações:

- a) O(s) método(s) utilizado(s) para a análise da expressão juntamente com as respetivas características de desempenho;
- b) Informações sobre a expressão evolucionária da sequência inserida durante o ciclo de vida da planta.

O requisito relativo à informação sobre a expressão evolucionária deve ser considerado caso a caso, tendo em conta o promotor utilizado, o(s) efeito(s) pretendido(s) da modificação e o âmbito do pedido;

- c) Partes da planta onde as sequências inseridas/modificadas se exprimem;
- d) Expressão não intencional potencial de novos ORF identificados no ponto 1.2.2.2, alínea f), como suscitando uma preocupação em termos de segurança;
- e) Dados de expressão de proteínas, incluindo os dados em bruto, obtidos de ensaios de campo e relacionados com as condições de cultivo.

Devem ser facultados em todos os casos dados sobre os níveis de expressão das partes da planta utilizadas para géneros alimentícios e alimentos para animais.

Além disso, devem também prestar-se informações sobre a expressão dos genes alvo noutras partes da planta quando forem utilizados promotores específicos para determinados tecidos e quando isto seja pertinente para a avaliação de segurança. São requeridos para a expressão de proteína, no mínimo, dados provenientes de três locais de cultivo ou de um só local ao longo de três estações. São aceitáveis permutações dos locais e das estações desde que o requisito mínimo seja cumprido. Quando se justifique devido à natureza da sequência inserida (p. ex., abordagens silenciadoras ou no caso de modificação intencional dos percursos bioquímicos) devem ser analisados os ARN ou metabolitos específicos.

Para abordagens silenciadoras por expressão de ARNi, os genes potencialmente «fora do alvo» devem ser detetados por meio de análises *in silico* para avaliar se a modificação genética é suscetível de afetar a expressão de outros genes que suscitam preocupações de segurança;

- f) No que diz respeito à combinação de eventos de transformação por cruzamento convencional, devem ser fornecidos dados de expressão que permitam avaliar as interações potenciais entre eventos de transformação que suscitam preocupações de segurança adicionais relativamente à expressão das proteínas e dos traços em comparação com eventos de transformação únicos. A comparação deve ser efetuada com base em dados obtidos de plantas cultivadas nos mesmos ensaios de campo. Em casos concretos e quando haja motivo de preocupação, poderão ser necessárias informações adicionais.

1.2.2.4. Estabilidade genética da sequência inserida e estabilidade fenotípica da planta geneticamente modificada

O requerente deve fornecer informações:

- a) Para demonstrar a estabilidade genética dos *loci* transgênicos e a estabilidade fenotípica e padrões hereditários dos traços introduzidos;
- b) Em caso de eventos de transformação combinados, para comprovar que cada um dos eventos de transformação combinados na planta tem as mesmas propriedades e características moleculares que no caso de plantas com eventos de transformação únicos.

Para efeitos dessa informação, os requerentes devem fornecer dados que demonstrem a estabilidade ao longo de várias (normalmente cinco) gerações ou ciclos vegetativos das plantas com eventos de transformação únicos. Os dados da primeira e da última gerações de ciclos vegetativos são suficientes. A fonte do material utilizado para a análise deve ser especificada. Os dados devem ser analisados utilizando métodos estatísticos adequados.

No caso de eventos de transformação combinados, as comparações entre os eventos de transformação originais e os eventos de transformação combinados devem ser efetuadas utilizando materiais vegetais representativos dos concebidos para produção comercial. O requerente deve apresentar uma justificação adequada para os materiais vegetais utilizados. As comparações devem incluir comparações das sequências inseridas e das regiões adjacentes obtidas de plantas geneticamente modificadas que contenham eventos únicos e plantas que contenham eventos de transformação combinados.

Para avaliar a estabilidade genética dos eventos de transformação, os requerentes devem utilizar as abordagens moleculares referidas no ponto 1.2.2.2.

1.2.2.5. Risco potencial associado à transferência horizontal de genes

O requerente deve avaliar a probabilidade de transferência horizontal de genes do produto para os seres humanos, os animais e os microrganismos e qualquer risco potencial associado no caso de ácidos nucleicos intactos e funcionais permanecerem no género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado.

1.2.3. Conclusões da caracterização molecular

A caracterização molecular deve fornecer dados sobre a estrutura e sobre a expressão das sequências inseridas, bem como sobre a estabilidade dos traços intencionais. Isto também se aplica em situações em que os eventos de transformação foram combinados através de reprodução convencional.

Deve ser especificamente indicado se a caracterização molecular das modificações genéticas suscita preocupações em matéria de segurança no que diz respeito à interrupção de genes endógenos ou de sequências reguladoras.

A caracterização molecular deve igualmente procurar determinar se as modificações genéticas suscitam quaisquer problemas quanto ao potencial para a produção de proteínas/substâncias que não as previstas e, em particular, novas toxinas ou novos alergénios.

As alterações potenciais não intencionais identificadas na presente secção devem ser abordadas na(s) parte(s) complementar(es) pertinentes(s) da avaliação de segurança.

1.3. Análise comparativa

A análise comparativa das características de composição, agronómicas e fenotípicas constituem, juntamente com a caracterização molecular, o ponto de partida para estruturar e efetuar a avaliação dos riscos de um novo género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado.

Deve procurar identificar as semelhanças e as diferenças:

- a) Na composição, no desempenho agronómico e nas características fenotípicas (alterações intencionais e não intencionais) entre a planta geneticamente modificada e o respetivo equivalente tradicional;
- b) Na composição, entre os géneros alimentícios e alimentos para animais geneticamente modificados e o respetivo equivalente tradicional.

Caso não se possa identificar um equivalente tradicional adequado, não é possível realizar-se uma avaliação comparativa da segurança, devendo, por conseguinte, realizar-se uma avaliação da segurança e nutricional do género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado, tal como se faz para os novos alimentos abrangidos pelo Regulamento (CE) n.º 258/97 do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽¹⁾ que não têm equivalentes tradicionais (por exemplo, se o género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado não estiver estreitamente relacionado com um género alimentício ou alimento para animais com um historial de utilização segura ou caso se tenha introduzido um ou mais traços específicos com a intenção de efetuar mudanças complexas na composição do género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado).

1.3.1. Escolha do equivalente tradicional e comparadores adicionais

No caso de culturas de propagação vegetativa, o equivalente tradicional deve, em princípio, ser a variedade quase isogénica utilizada para gerar a linha transgénica.

No caso das culturas de reprodução sexual, o equivalente tradicional deve ter antecedentes genéticos comparáveis aos da planta geneticamente modificada. No caso de plantas geneticamente modificadas desenvolvidas recorrendo ao retrocruzamento, deve ser selecionado o equivalente tradicional que tenha os antecedentes genéticos mais próximos da planta geneticamente modificada.

Além disso, o requerente pode incluir um comparador com antecedentes genéticos mais próximos da planta geneticamente modificada do que o equivalente tradicional (por exemplo, um segregante negativo).

No caso de plantas geneticamente modificadas resistentes aos herbicidas e para avaliar se as práticas agrícolas previstas influenciam a expressão dos parâmetros estudados, devem ser comparados três materiais de ensaio: a planta geneticamente modificada exposta ao herbicida previsto; o equivalente tradicional tratado com regimes tradicionais de gestão de herbicidas; e a planta geneticamente modificada tratada com os mesmos regimes tradicionais de gestão de herbicidas.

No caso de eventos de transformação combinados, nem sempre é possível usar um equivalente tradicional que tenha antecedentes genéticos tão próximos da planta geneticamente modificada como com um equivalente tradicional normalmente usado para eventos de transformação únicos. Nestas circunstâncias, o requerente deve apresentar uma justificação fundamentada sobre a escolha dos equivalentes tradicionais e avaliar as suas limitações para a avaliação dos riscos. Além disso, podem também ser incluídos como comparadores adicionais linhas parentais únicas geneticamente modificadas ou linhas geneticamente modificadas que contenham uma subcombinação de eventos de transformação para os quais se apresentou um pedido, ou ainda segregantes negativos derivados dessas linhas geneticamente modificadas. O requerente deve apresentar informações pormenorizadas que justifiquem a escolha dos comparadores adicionais.

Em todos os casos, o requerente deve apresentar informações sobre o esquema de reprodução (genealogia) no que se refere às plantas geneticamente modificadas, ao equivalente tradicional e, se for caso disso, aos comparadores adicionais, juntamente com uma justificação adequada desta seleção. O historial de utilização segura do equivalente tradicional deve ser adequadamente apoiado por dados qualitativos e quantitativos.

Estão disponíveis orientações mais pormenorizadas para a aplicação dos requisitos da presente secção no parecer científico da AESA *Guidance on selection of comparators for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed* (Orientações sobre a seleção de comparadores para a avaliação dos riscos decorrentes de plantas geneticamente modificadas e de géneros alimentícios e alimentos para animais delas derivados) ⁽²⁾.

⁽¹⁾ JO L 43 de 14.2.1997, p. 1.

⁽²⁾ EFSA Journal 2011; 9(5):2149.

1.3.2. *Delineamento experimental e análise estatística dos dados provenientes de ensaios de campo para análise comparativa*

1.3.2.1. Descrição dos protocolos para o delineamento experimental

a) Princípios do delineamento experimental

Os ensaios de campo utilizados para a produção de material para a análise comparativa devem ser realizados a fim de determinar se a planta geneticamente modificada e/ou os géneros alimentícios e alimentos para animais geneticamente modificados são diferentes do seu equivalente tradicional e/ou equivalentes a variedades de referência não geneticamente modificadas com um historial de utilização segura.

Para cada parâmetro, a análise comparativa deve incluir as duas abordagens seguintes:

- i) um teste da diferença, para verificar se a planta geneticamente modificada é diferente do equivalente tradicional e se pode, por conseguinte, ser considerada um perigo em função do tipo de diferença identificada, bem como da magnitude e do tipo de exposição;
- ii) um teste da equivalência, para verificar se a planta geneticamente modificada é ou não equivalente a variedades de referência não geneticamente modificadas, excluindo os traços introduzidos.

Ao testar a diferença, a hipótese nula será que não existe diferença entre o OGM e o seu equivalente tradicional, sendo a hipótese alternativa a existência de uma diferença.

Se forem utilizados comparadores adicionais para a avaliação dos riscos, deve ser feito um teste de diferença entre as plantas geneticamente modificadas e cada um dos comparadores adicionais, segundo os requisitos enunciados no ponto 1.3.2.2 para o ensaio de diferença entre a planta geneticamente modificada e o seu equivalente tradicional.

Ao testar a equivalência, a hipótese nula será que a diferença entre o OGM e o conjunto de variedades de referência é pelo menos igual a um valor mínimo especificado (ver ponto 1.3.2.2), sendo a hipótese alternativa a ausência de diferença, ou a existência de uma diferença menor do que o valor mínimo especificado, entre o OGM e o conjunto das variedades de referência.

É necessário rejeitar a hipótese nula para concluir que o OGM e o conjunto de variedades de referência são inequivocamente equivalentes para o parâmetro considerado. Os limites de equivalência utilizados para o teste de equivalência devem representar adequadamente a gama de variação natural esperada para as variedades de referência com um historial de utilização segura.

b) Protocolos específicos para o delineamento experimental

A variação natural pode ter diversas fontes: a variação dentro de uma variedade surge devido a fatores ambientais e a variação entre variedades surge devido a uma conjugação de fatores genéticos e ambientais. A fim de identificar e de estimar as diferenças atribuíveis apenas a genótipos, é essencial controlar a variabilidade ambiental. Assim, as variedades de referência não geneticamente modificadas devem ser incluídas no delineamento experimental dos ensaios de campo e devem ser em número suficiente para assegurar uma estimativa adequada da variabilidade necessária para estabelecer os limites de equivalência. Todos os materiais de ensaio constituídos por plantas geneticamente modificadas, equivalentes tradicionais, variedades de referência e, quando adequado, comparadores adicionais devem ser distribuídos de forma aleatória em parcelas dentro de um único campo em cada local, normalmente num delineamento experimental completamente aleatorizado ou delineamento experimental de blocos aleatorizados. Os diferentes locais selecionados para os ensaios de campo devem refletir as diferentes condições meteorológicas e agronómicas em que as culturas serão cultivadas e a sua escolha deve ser explicitamente justificada. A escolha de variedades de referência não geneticamente modificadas deve ser adequada para os locais selecionados e deve ser explicitamente justificada. Caso a diversidade dos locais abranja uma gama limitada de condições de cultivo, o requerente deve reproduzir os ensaios de campo durante mais de um ano.

Em cada local, os materiais de ensaio constituídos por plantas geneticamente modificadas, equivalentes tradicionais e, se for caso disso, comparadores adicionais devem ser idênticos para todas as réplicas. Além disso, a menos que haja uma justificação explícita para não o fazer, devem existir pelo menos três variedades de referência da cultura apropriadas, não geneticamente modificadas, que tenham um historial de utilização segura conhecido, e que também devem ser idênticas entre as réplicas. A replicação em cada local corresponde ao número de resultados obtidos para cada material de ensaio, não devendo nunca a replicação ser inferior a quatro em qualquer local. Todavia, se apenas duas variedades de referência apropriadas estiverem disponíveis num dado local, então a replicação deve ser de seis nesse local; se apenas uma variedade estiver disponível, então a replicação deve ser de oito.

Cada ensaio de campo deve ser replicado em pelo menos oito locais escolhidos a fim de representarem a gama de prováveis ambientes de receção onde a planta será cultivada. Os ensaios de campo podem ser efetuados num único ano, ou distribuídos ao longo de vários anos. As variedades de referência não geneticamente modificadas podem variar entre os locais e devem ser usadas, pelo menos, seis variedades de referência diferentes ao longo de toda a série de ensaios de campo.

Quando a planta geneticamente modificada for testada juntamente com outras plantas geneticamente modificadas da mesma espécie de cultura (por exemplo, *Zea mays*), a produção de material para a avaliação comparativa destas plantas geneticamente modificadas pode ser realizada simultaneamente no mesmo local e no mesmo ensaio de campo, colocando várias plantas geneticamente modificadas e os respetivos comparadores no mesmo bloco aleatorizado. Este processo deve estar sujeito às seguintes duas condições rigorosas:

- i) o equivalente tradicional e, se for caso disso, os comparadores adicionais devem sempre coexistir com a planta geneticamente modificada no mesmo bloco;
- ii) todas as plantas geneticamente modificadas e os seus comparadores e todas as variedades de referência não geneticamente modificadas utilizadas para testar a equivalência com essas plantas geneticamente modificadas devem ser distribuídas de forma inteiramente aleatória dentro de cada bloco.

Se o número de parcelas por bloco exigido para um determinado ensaio de campo exceder 16, pode ser utilizado um delineamento de blocos incompletos parcialmente equilibrado, para reduzir o número de parcelas por bloco, excluindo de cada bloco algumas das plantas geneticamente modificadas e os respetivos comparadores. Este processo deve estar sujeito às seguintes duas condições rigorosas:

- i) o equivalente tradicional deve sempre coexistir com a planta geneticamente modificada a que corresponde, no mesmo bloco;
- ii) todas as variedades de referência não geneticamente modificadas devem aparecer em cada um dos blocos incompletos e estar totalmente aleatorizadas em relação às plantas e respetivos comparadores.

Os ensaios de campo devem ser adequadamente descritos, com informações sobre parâmetros importantes, tais como a gestão do campo antes da sementeira, a data de sementeira, o tipo de solo, a utilização de herbicidas, as condições climáticas e outras condições de cultivo/ambientais durante o crescimento e na altura da colheita, bem como as condições durante o armazenamento do material colhido.

Estão disponíveis orientações mais pormenorizadas para a aplicação das disposições da presente secção no parecer da AESA *Statistical considerations for the safety evaluation of GMOs* (considerações estatísticas para a avaliação da segurança dos OGM) ⁽¹⁾.

1.3.2.2. Análise estatística

A análise de dados deve ser apresentada num formato claro, utilizando unidades científicas normalizadas. Os dados em bruto e o código de programação utilizado para a análise estatística devem ser apresentados numa forma que seja possível editar.

A transformação dos dados pode ser necessária para garantir a normalidade e proporcionar uma escala adequada em que os efeitos estatísticos sejam aditivos. Para muitas variáveis de resposta aos parâmetros, prevê-se que a transformação logarítmica seja adequada. Nesses casos, qualquer diferença entre o material geneticamente modificado e qualquer outro material de ensaio deve ser interpretada como um rácio na escala natural. No entanto, quando a transformação logarítmica não proporcionar resultados apropriados, deve ser considerada a utilização da escala natural ou de outra escala.

A variabilidade total de cada parâmetro observada nos ensaios de campo deve ser estimada e particionada utilizando modelos estatísticos adequados de modo a derivar dois conjuntos de limites de confiança e fixar um limite de equivalência inferior e um limite de equivalência superior com base na variabilidade observada entre as variedades de referência. Um conjunto de limites de confiança deve ser utilizado nos testes para deteção da diferença; o outro conjunto e os limites de equivalência devem ser utilizados no teste para deteção da equivalência.

Para calcular os limites de confiança para ambos os testes (ou seja, os testes de diferença e de equivalência), deve utilizar-se um modelo estatístico misto linear; para estimar os limites de equivalência a utilizar no teste de equivalência, deve utilizar-se um modelo ligeiramente diferente.

⁽¹⁾ EFSA Journal 2010; 8(1):1250.

Designar por I um indicador variável (não centrado no modelo misto) sendo que $I = 1$ para uma parcela com alguma das variedades de referência não geneticamente modificadas e $I = 0$ noutros casos. Assim, os fatores aleatórios para o modelo 1 devem ser, mas não necessariamente limitados a, os que representam a variação: i) entre os materiais de ensaio (um conjunto que inclui a planta geneticamente modificada, o seu equivalente tradicional, cada uma das variedades de referência não geneticamente modificadas e quaisquer comparadores adicionais); ii) a interação entre os materiais de ensaio e o valor I ; iii) entre locais; e iv) entre blocos nos locais. O modelo 2 deve ser idêntico ao modelo 1, com a diferença de que é omitido o fator aleatório que representa a interação entre os materiais de ensaio e I .

O fator fixo para ambos os modelos deve ter tantos níveis quantos forem os materiais de ensaio e representar os contrastes entre as médias dos materiais de ensaio. Os materiais de ensaio são os definidos acima: a planta geneticamente modificada, o seu equivalente tradicional, o conjunto de variedades de referência não geneticamente modificadas e quaisquer outros materiais de ensaio. O conjunto de variedades de referência não geneticamente modificadas é considerado como um só nível do fator fixo. Para o teste da diferença, a componente do fator fixo de interesse é o grau de liberdade único que representa o contraste entre a planta geneticamente modificada e o seu equivalente tradicional. Para o teste de equivalência, a componente do fator fixo de interesse é o grau de liberdade que representa o contraste entre a planta geneticamente modificada e o conjunto de variedades de referência não geneticamente modificadas.

Tanto o teste da diferença como o teste de equivalência devem ser executados utilizando a correspondência entre os testes de hipóteses e a construção de limites de confiança. No caso dos testes de equivalência, a abordagem utilizada deve respeitar a metodologia de dois testes unilaterais (TOST), rejeitando a hipótese nula de não equivalência quando ambos os limites de confiança se encontram entre os limites de equivalência. A escolha dos limites de confiança de 90 % corresponde ao nível habitual de 95 % para os testes estatísticos de equivalência.

Os resultados dos testes da diferença e de equivalência devem ser representados visualmente em simultâneo para todos os parâmetros, num único gráfico ou em vários.

O gráfico ou gráficos devem indicar a linha de ausência de diferença entre o material geneticamente modificado e o seu equivalente tradicional e, para cada parâmetro: os limites de equivalência inferior e superior ajustados; a diferença média entre o material geneticamente modificado e o seu equivalente tradicional e os limites de confiança para esta diferença (ver o conjunto de resultados possíveis para um único parâmetro no gráfico da figura 1).

Quando, além do equivalente tradicional, for utilizado outro material de ensaio como comparador, a diferença média entre o material geneticamente modificado e esse comparador, os seus limites de confiança e os seus limites de equivalência ajustados devem ser indicados nos gráficos para todos esses comparadores adicionais, por referência à mesma linha de ausência de referência definida pelo equivalente tradicional. A linha de ausência de diferença na escala logarítmica corresponde a um fator multiplicativo de unidade na escala natural. O eixo horizontal deve ser marcado com valores que especifiquem a mudança na escala natural. No caso de uma transformação logarítmica, as mudanças de $2x$ e $\frac{1}{2}x$ devem aparecer uniformemente espaçadas em ambos os lados da linha de ausência de diferença.

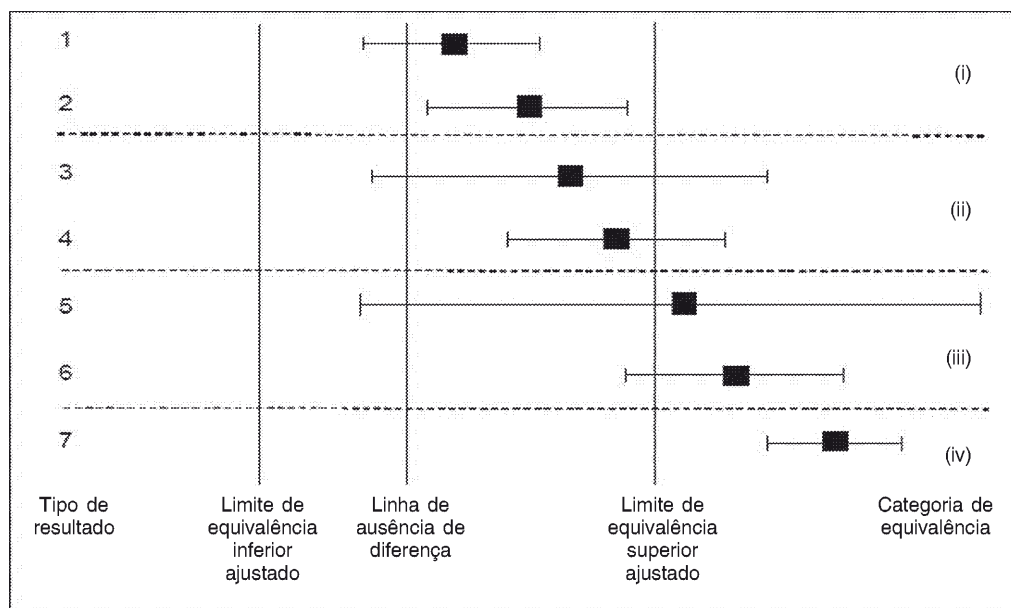
Apesar da proporção esperada de diferenças espúrias significativas, o requerente deve apresentar e discutir todas as diferenças significativas observadas entre a cultura geneticamente modificada, o seu equivalente tradicional e, se for caso disso, qualquer outro material de ensaio, focando a sua importância biológica (ver secção 3 relativa à caracterização dos riscos).

Na comunicação de resultados, deve apresentar-se uma descrição pormenorizada de cada parâmetro analisado, incluindo:

- a) Os pressupostos subjacentes à análise;
- b) Especificação completa dos modelos mistos escolhidos, incluindo efeitos fixos e aleatórios;
- c) Resultados de qualquer teste de interação entre os materiais de teste e os locais;
- d) Efeitos fixos, juntamente com a variação residual estimada adequada com a qual são comparados, e os componentes da variância para os fatores aleatórios;
- e) Graus de liberdade estimados;
- f) Quaisquer outras estatísticas pertinentes.

Deve ser apresentado um exame sobre o impacto provável de outras condições de cultura não testadas no ensaio de campo.

Figura: Versão simplificada de um gráfico para avaliação comparativa que mostra os sete tipos de resultados possíveis para cada parâmetro individual. Após o ajustamento dos limites de equivalência, um único limite de confiança (para a diferença) permite avaliar visualmente o resultado dos dois testes (diferença e equivalência). Aqui, apenas é considerado o limite de equivalência superior ajustado. Estão indicados: a média da cultura geneticamente modificada numa escala apropriada (quadrado); os limites de confiança (bigodes) para a diferença entre a cultura geneticamente modificada e o seu equivalente tradicional (a barra indica o intervalo de confiança); uma linha vertical que indica a ausência de diferença (para o teste da diferença); e linhas verticais que indicam os limites de equivalência ajustados (para o teste de equivalência). Para os tipos de resultado 1, 3 e 5, a hipótese nula de ausência de diferença não pode ser rejeitada; para os resultados 2, 4, 6 e 7, a cultura geneticamente modificada é diferente do seu equivalente tradicional. No que se refere à interpretação da equivalência, identificam-se quatro categorias (i) a (iv): na categoria (i), a hipótese nula da não equivalência é rejeitada a favor da equivalência; nas categorias (ii), (iii) e (iv), a não equivalência não pode ser rejeitada.



A. No que se refere ao teste da diferença, cada resultado do gráfico deve ser categorizado do modo em seguida indicado, devendo ser retirada a respetiva conclusão adequada.

- i) Tipos de resultado 1, 3 e 5: a barra do intervalo de confiança interceta a linha de ausência de diferença. A hipótese nula de ausência de diferença não pode ser rejeitada e a conclusão adequada é de que não existem provas suficientes de que a cultura geneticamente modificada e o seu equivalente tradicional sejam diferentes.
- ii) Tipos de resultado 2, 4, 6 e 7: a barra do intervalo de confiança não interceta a linha de ausência de diferença. A hipótese nula de ausência de diferença tem de ser rejeitada e a conclusão adequada é de que a cultura geneticamente modificada é significativamente diferente do seu equivalente tradicional.

B. No que se refere ao teste da equivalência, cada resultado do gráfico deve ser categorizado do modo em seguida indicado, devendo ser retirada a respetiva conclusão adequada.

- i) Tipos de resultado 1 e 2 [categoria (i), figura 1]: ambos os limites de confiança encontram-se entre os limites de equivalência ajustados e a hipótese nula de não equivalência é rejeitada. A conclusão adequada é de que a cultura geneticamente modificada é equivalente ao conjunto de variedades de referência não geneticamente modificadas.
- ii) Tipos de resultado 3 e 4 [categoria (ii), figura 1]: a média da cultura geneticamente modificada encontra-se entre os limites de equivalência ajustados, mas a barra do intervalo de confiança no gráfico interceta pelo menos um dos limites de equivalência ajustados. A não equivalência não pode ser rejeitada, mas a conclusão adequada é de que é mais provável verificar-se a equivalência entre a cultura geneticamente modificada e o conjunto de variedades de referência não geneticamente modificadas do que a não equivalência.
- iii) Tipos de resultado 5 e 6 [categoria (iii), figura 1]: a média da cultura geneticamente modificada encontra-se fora dos limites de equivalência ajustados, mas a barra do intervalo de confiança interceta pelo menos um dos limites de equivalência ajustados. A não equivalência não pode ser rejeitada, mas a conclusão adequada é de que é mais provável verificar-se a equivalência entre a cultura geneticamente modificada e o conjunto de variedades de referência não geneticamente modificadas do que a não equivalência.

- iv) Tipo de resultado 7 [categoria (iv), figura 1]: ambos os limites de confiança encontram-se fora dos limites de equivalência ajustados. A conclusão adequada é que não existe equivalência entre a cultura geneticamente modificada e o conjunto de variedades de referência não geneticamente modificadas.

No caso de diferença significativa e/ou falta de equivalência para um determinado parâmetro, deve realizar-se outra análise estatística para avaliar se existem interações entre cada um dos materiais de ensaio e o local, possivelmente utilizando uma abordagem ANOVA normalizada simples. Qualquer que seja a abordagem adotada, devem ser indicados pormenores para cada parâmetro analisado, incluindo: a) os pressupostos subjacentes à análise e, quando apropriado: b) os graus de liberdade, c) a variação residual estimada para cada fonte de variação e os componentes da variância e d) qualquer outra estatística relevante. Estas análises adicionais destinam-se a ajudar à interpretação de qualquer diferença significativa constatada e a estudar as potenciais interações entre os materiais de ensaio e outros fatores.

Estão disponíveis orientações mais pormenorizadas para a aplicação das disposições da presente secção no parecer da AESA *Statistical considerations for the safety evaluation of GMOs* (considerações estatísticas para a avaliação da segurança dos OGM) ⁽¹⁾.

1.3.3. Seleção do material e dos compostos para análise

A análise da composição do material vegetal é crucial para comparar o género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado com o seu equivalente tradicional. O material a utilizar para a avaliação comparativa deve ser selecionado tendo em conta as utilizações da planta geneticamente modificada e a natureza da modificação genética. No caso de plantas geneticamente modificadas resistentes aos herbicidas, devem ser utilizados três materiais de ensaio: a planta geneticamente modificada exposta ao herbicida previsto; o equivalente tradicional tratado com regimes tradicionais de gestão de herbicidas; e a planta geneticamente modificada tratada com os mesmos regimes tradicionais de gestão de herbicidas. A menos que devidamente justificado, a análise deve ser efetuada sobre a matéria-prima agrícola, que normalmente representa o principal ponto de entrada do material na cadeia de produção e de transformação dos géneros alimentícios e alimentos para animais. Se for caso disso, e caso a caso, devem ser realizadas análises adicionais dos produtos transformados (tais como géneros alimentícios e alimentos para animais, ingredientes alimentares, matérias-primas para alimentação animal, aditivos para géneros alimentícios e alimentos para animais ou aromas alimentares) (ver também ponto 1.3.6). A amostragem, a análise e a preparação do material testado devem ser realizadas de acordo com normas de qualidade adequadas.

1.3.4. Análise comparativa da composição

Para além da análise sobre o nível das novas proteínas expressas (ver ponto 1.2.2.3), a análise da composição deve ser efetuada sobre uma gama adequada de compostos. Em cada caso, o requerente deve fornecer, pelo menos, uma análise proximal (incluindo humidade e cinza total), e sobre os principais compostos de macro e micronutrientes, compostos antinutricionais, toxinas naturais e alergénios já identificados, bem como outros metabólitos vegetais secundários característicos de espécies vegetais específicas, como referido nos documentos de consenso da Organização de Cooperação para o Desenvolvimento Económico (OCDE) sobre a composição de novas variedades vegetais (documentos de consenso da OCDE) ⁽²⁾. As vitaminas e os sais minerais selecionados para análise devem ser os que estão presentes em níveis que são significativos em termos nutritivos e/ou que representam contributos significativos para o regime alimentar do ponto de vista nutricional tendo em conta os níveis de consumo da planta. As análises específicas exigidas dependem da espécie vegetal examinada, mas devem incluir uma avaliação pormenorizada adequada ao efeito pretendido da modificação genética, ao valor nutritivo considerado e à utilização da planta. O requerente deve prestar uma atenção especial aos principais nutrientes tais como proteínas, hidratos de carbono, lípidos/gorduras, fibras, vitaminas e sais minerais. Por exemplo, deve ser incluído um perfil de ácidos gordos para plantas ricas em óleos (principais ácidos gordos saturados, monoinsaturados e poli-insaturados) e um perfil de aminoácidos (aminoácidos proteicos individuais e principais aminoácidos não proteicos) para plantas utilizadas como uma fonte importante de proteínas. Também é necessário incluir análises dos componentes das paredes celulares vegetais para as partes vegetativas das plantas utilizadas na alimentação animal.

O requerente deve também apresentar uma análise sobre as principais toxinas naturalmente presentes na planta recetora que podem afetar negativamente a saúde humana/animal em função da sua potência e níveis tóxicos. As concentrações desses compostos devem ser avaliadas em função da espécie vegetal e da utilização proposta do género alimentício e do alimento para animais. Do mesmo modo, os compostos antinutricionais, tais como os inibidores das enzimas digestivas, e os alergénios já identificados devem ser objeto de estudo.

As características dos traços introduzidos podem desencadear uma análise suplementar de compostos específicos, incluindo metabólitos de vias metabólicas potencialmente modificadas. O requerente deve considerar, quando adequado, a inclusão de compostos que não os principais nutrientes, as principais toxinas, os antinutrientes e o alergénios identificados pelos documentos de consenso da OCDE e justificar a seleção desses compostos.

⁽¹⁾ EFSA Journal 2010; 8(1):1250.

⁽²⁾ http://www.oecd.org/document/15/0,3746,en_2649_34385_46726799_1_1_1_1,00.html

1.3.5. *Análise comparativa das características agronómicas e fenotípicas*

O requerente deve fornecer uma comparação entre a planta geneticamente modificada e o seu equivalente tradicional. Esta comparação permite que o requerente identifique efeitos não intencionais resultantes da modificação genética e abordará igualmente os traços agronómicos e de biologia vegetal, incluindo parâmetros de reprodução comuns (tais como rendimento, morfologia vegetal, época de floração, graus-dia para atingir a maturidade, período de viabilidade do pólen, resposta aos agentes patogénicos para as plantas e aos insetos nocivos, sensibilidade ao stress abiótico). Os protocolos dos ensaios de campo devem respeitar as especificações estabelecidas no ponto 1.3.2.

Quando os eventos de transformação são combinados por cruzamento convencional, podem também verificar-se alterações das características agronómicas e fenotípicas. As eventuais diferenças das características fenotípicas e propriedades agronómicas de eventos de transformação combinados devem ser avaliadas em ensaios de campo. Se for caso disso, o requerente deve fornecer informações adicionais sobre os traços agronómicos dos eventos de transformação combinados a partir de ensaios de campo adicionais.

1.3.6. *Efeitos da transformação*

O requerente deve avaliar se as tecnologias de transformação e/ou preservação aplicadas são suscetíveis de alterar as características dos produtos finais geneticamente modificados em comparação com o respetivo equivalente tradicional. O requerente deve apresentar uma descrição das diferentes tecnologias de transformação com suficiente pormenor, prestando especial atenção às fases que podem conduzir a alterações importantes de conteúdo, qualidade ou pureza do produto.

A modificação genética pode visar vias metabólicas que conduzam a alterações na concentração de substâncias não proteicas ou a novos metabolitos (tal como em alimentos melhorados do ponto de vista nutritivo). A avaliação dos produtos transformados pode ser realizada juntamente com a avaliação da planta geneticamente modificada em termos da segurança da modificação genética, mas também é possível avaliar um produto transformado separadamente. O requerente deve apresentar os fundamentos científicos para a avaliação dos riscos destes produtos. Caso a caso, o requerente deve considerar a apresentação de dados experimentais adicionais.

Quando adequado, dependendo do produto, são necessárias informações sobre a composição, o nível de substâncias indesejáveis, o valor nutricional e o metabolismo, bem como sobre a utilização prevista.

Quando for caso disso, dependendo da natureza da(s) proteína(s) recentemente expressa(s), é necessário avaliar em que medida as fases de transformação conduzem à concentração ou à eliminação, desnaturação e/ou degradação desta(s) proteínas(s) no produto final.

1.3.7. *Conclusão*

A conclusão da análise comparativa deve indicar claramente:

- a) Se as características agronómicas e fenotípicas da planta geneticamente modificada são diferentes, exceto no que se refere aos traços introduzidos, das características do seu equivalente tradicional e/ou equivalentes às das variedades de referência, tendo em conta as variações naturais;
- b) Se as características de composição do género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado são diferentes, tendo em conta a variação natural, das características do equivalente tradicional e/ou equivalentes às das variedades de referência, exceto no que se refere aos traços introduzidos;
- c) As características da planta geneticamente modificada ou do género alimentício e alimento para animais geneticamente modificado que são diferentes das características do seu equivalente tradicional e/ou não equivalentes às variedades de referência tendo em conta a variação natural, e que carecem de investigação aprofundada;
- d) Se, no caso de eventos de transformação combinados por cruzamento convencional, há indicações de interações entre os eventos de transformação combinados.

1.4. **Toxicologia**

É necessário avaliar o impacto toxicológico no género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado inteiro resultante de modificações genéticas tais como a introdução de novos genes, o silenciamento génico ou a sobre-expressão de um gene endógeno.

A avaliação toxicológica deve ser realizada de modo a:

- a) Demonstrar que os efeitos pretendidos da modificação genética não têm efeitos adversos sobre a saúde humana e animal;

- b) Demonstrar que os efeitos não intencionais das modificações genéticas identificadas ou que se presumiu terem ocorrido com base em anteriores análises comparativas moleculares, de composição ou fenotípicas, não têm efeitos adversos na saúde humana e animal;
- c) Identificar potenciais efeitos adversos de novos constituintes e determinar a respetiva dose mais elevada que não provoca efeitos adversos. Com base em dados obtidos a partir de um estudo animal adequado, é possível determinar uma dose diária aceitável (DDA) de compostos únicos para os seres humanos, utilizando fatores de incerteza ou de segurança que tenham em conta as diferenças entre as espécies animais testadas e os seres humanos e as variações interindividuais entre os seres humanos;
- d) Identificar potenciais efeitos adversos no género alimentício ou alimento ou resolver as incertezas subsistentes mediante a realização de estudos alimentares de 90 dias.

O requerente deve ter em conta a natureza dos ensaios toxicológicos a efetuar sobre os novos constituintes e o género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado inteiro com base nos resultados da análise molecular e da análise comparativa referidas nos pontos 1.2 e 1.3, nomeadamente as diferenças identificadas entre o produto geneticamente modificado e o seu equivalente tradicional, incluindo as alterações intencionais, bem como as não intencionais. Deve também avaliar os resultados dos ensaios toxicológicos realizados, a fim de ponderar a necessidade de realizar ensaios suplementares sobre constituintes novos ou sobre o género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado inteiro, tal como previsto nos pontos 1.4.4.2 e 1.4.4.3.

O requerente deve ter em conta a presença de proteínas recentemente expressas, a presença potencial de outros novos constituintes e/ou possíveis alterações no nível dos constituintes naturais para além da variação normal. Os requisitos de informação específicos e as estratégias de ensaio são descritos nos pontos 1.4.1 a 1.4.4.

No que diz respeito aos pedidos cujo âmbito inclui ou se limita aos géneros alimentícios ou alimentos para animais geneticamente modificados produzidos a partir de plantas geneticamente modificadas, devem ser apresentados estudos toxicológicos com os produtos transformados, exceto se o requerente apresentar uma avaliação dos riscos da planta geneticamente modificada (ou partes pertinentes da planta) que demonstre a sua segurança e não haja indicações de que os géneros alimentícios e alimentos para animais geneticamente modificados transformados seriam diferentes do respetivo equivalente tradicional. O requerente deve apresentar uma justificação adequada a este respeito.

Os estudos toxicológicos destinados a avaliar os riscos para a saúde humana e/ou animal devem complementar-se mutuamente. Os estudos necessários para a avaliação da segurança de géneros alimentícios geneticamente modificados são, na sua maioria, também válidos para a avaliação de alimentos para animais geneticamente modificados.

Para além da exposição dos consumidores e animais através da ingestão de géneros alimentícios e alimentos para animais, o requerente deve comunicar quaisquer efeitos adversos sobre as pessoas que possam dever-se à sua exposição a géneros alimentícios e a alimentos para animais geneticamente modificados no âmbito das suas atividades profissionais, por exemplo, agricultura ou tratamento de sementes. Devem ser realizados estudos adequados para caracterizar com mais profundidade essas indicações de efeitos potencialmente adversos.

O requerente deve utilizar protocolos e métodos de ensaio aceites internacionalmente para a realização dos ensaios de toxicidade (ver quadros 1 e 2 do ponto 1.7). As adaptações destes protocolos ou a utilização de quaisquer métodos diferentes desses protocolos devem ser justificadas no pedido.

1.4.1. *Ensaio de proteínas recentemente expressas*

O requerente deve apresentar uma avaliação de todas as proteínas recentemente expressas. Os estudos necessários para investigar a toxicidade potencial de proteínas recentemente expressas devem ser selecionados caso a caso, consoante os conhecimentos disponíveis sobre a fonte, função ou atividade da proteína e o historial do seu consumo humano ou animal. No que diz respeito às proteínas expressas na planta geneticamente modificada, caso o historial de utilização segura relativamente ao consumo como género alimentício e/ou alimento para animais, tanto da planta como das proteínas recentemente expressas, esteja devidamente documentado, não é necessária a realização de ensaios de toxicidade específicos como previsto na presente secção. Neste caso, o requerente deve fornecer as informações necessárias relativas ao historial de utilização segura das proteínas.

Nos casos em que são exigidos ensaios específicos, a proteína testada deve ser equivalente à proteína recentemente expressa tal como é expressa na planta geneticamente modificada. Se, devido à falta de quantidade suficiente de materiais de ensaio provenientes da planta, for utilizada uma proteína produzida por microrganismos, é necessário demonstrar a equivalência estrutural, bioquímica e funcional deste substituto microbiano da proteína vegetal recentemente expressa. Para fornecer provas da equivalência são necessárias especialmente comparações do peso molecular, da sequência de aminoácidos, da modificação pós-tradução, da reatividade imunológica e, no caso das enzimas, da atividade enzimática. Em caso de diferenças entre a proteína expressa na planta e o seu substituto microbiano, há que avaliar a importância destas diferenças para os estudos de segurança.

Para demonstrar a segurança das proteínas recentemente expressas, o requerente deve fornecer:

- a) Uma caracterização molecular e bioquímica das proteínas recentemente expressas, incluindo a determinação da estrutura primária, o peso molecular (utilizando, por exemplo, a espectrometria de massa), estudos sobre modificações pós-tradução e uma descrição da sua função. No caso de enzimas recentemente expressas, devem ser fornecidas informações sobre a atividade enzimática, incluindo a temperatura e o intervalo de pH para uma atividade ótima, a especificidade do substrato e eventuais produtos de reação. A interação potencial com outros constituintes vegetais deve igualmente ser avaliada.
- b) Uma pesquisa atualizada de homologia relativamente a proteínas conhecidas por provocarem efeitos adversos, tais como as proteínas tóxicas. Uma pesquisa de homologia relativamente a proteínas que exercem uma função metabólica ou estrutural normal também pode fornecer informações valiosas. As bases de dados e a metodologia utilizada para efetuar a pesquisa devem ser especificadas.
- c) Uma descrição da estabilidade da proteína nas condições de transformação e armazenagem pertinentes e o tratamento previsto dos géneros alimentícios e alimentos para animais. As influências das alterações de temperatura e de pH devem ser examinadas e as alterações potenciais das proteínas (como a desnaturação) e/ou a produção de fragmentos estáveis de proteínas gerados por estes tratamentos devem ser caracterizadas.
- d) Dados relativos à resistência das proteínas recentemente expressas às enzimas proteolíticas (como a pepsina), resultantes, por exemplo, de investigações *in vitro*, utilizando testes adequados e normalizados. Os produtos de degradação estáveis devem ser caracterizados e avaliados no que diz respeito ao seu potencial para causar efeitos adversos para a saúde relacionados com a sua atividade biológica.
- e) Um estudo de toxicidade oral de dose repetida em roedores com a duração de 28 dias com a proteína recentemente expressa. Quando adequado, em função dos resultados do estudo de toxicidade de 28 dias, devem ser fornecidos os resultados de outras investigações específicas, incluindo uma análise de imunotoxicidade.

Os ensaios de toxicidade aguda das proteínas recentemente expressas de plantas geneticamente modificadas têm pouco valor acrescentado para a avaliação dos riscos do consumo humano e animal repetido de géneros alimentícios e alimentos para animais geneticamente modificados, não sendo portanto necessário apresentá-los como parte dos estudos realizados no âmbito deste ponto.

O requerente deve realizar estudos com a administração combinada de proteínas quando a modificação genética resultar na expressão de duas ou mais proteínas na planta geneticamente modificada e quando, com base em conhecimentos científicos, se identifique uma possibilidade de interações sinérgicas ou antagonistas que levantem questões de segurança.

1.4.2. Ensaio de novos constituintes, com exceção das proteínas

O requerente deve apresentar uma avaliação dos riscos de novos constituintes identificados, com exceção das proteínas. Esta avaliação deve incluir, caso a caso, uma avaliação do potencial tóxico destes constituintes e da necessidade de se realizarem ensaios toxicológicos, bem como a determinação da sua concentração em géneros alimentícios e alimentos para animais geneticamente modificados. Para comprovar a segurança dos novos constituintes que não tenham historial de utilização segura relativamente ao consumo como géneros alimentícios e alimentos para animais, o requerente deve fornecer informações análogas às descritas no parecer *Guidance for submissions for food additive evaluations by the EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food* (Orientações em matéria de pedidos de avaliação pelo Painel da AESA dos aditivos alimentares e fontes de nutrientes adicionados a géneros alimentícios), de 16 de agosto de 2012⁽¹⁾, e no Regulamento (CE) n.º 429/2008 da Comissão, de 25 de abril de 2008, relativo às regras de execução do Regulamento (CE) n.º 1831/2003 no que se refere à preparação e apresentação de pedidos e à avaliação e autorização de aditivos para a alimentação animal⁽²⁾. O requerente deve apresentar informações sobre um conjunto essencial de estudos sobre, nomeadamente, metabolismo/toxicocinética, toxicidade subcrónica, genotoxicidade, toxicidade crónica, carcinogenicidade e toxicidade para a reprodução e para o desenvolvimento, acompanhado de qualquer outro tipo de estudo apropriado. No quadro 1 do ponto 1.7 do presente anexo são referidas orientações específicas para os ensaios em animais. Os protocolos de ensaios para a genotoxicidade constam do quadro 2 do ponto 1.7 do presente anexo.

1.4.3. Informações sobre níveis alterados de constituintes de géneros alimentícios e alimentos para animais

O presente ponto é apenas aplicável no caso de o efeito intencional ou não intencional de modificação genética provocar uma alteração dos níveis dos constituintes de géneros alimentícios e alimentos para animais para além da variação natural.

⁽¹⁾ <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2760.htm>

⁽²⁾ JO L 133 de 22.5.2008, p. 1.

Para demonstrar a segurança dos níveis alterados dos constituintes dos géneros alimentícios e alimentos para animais, tais como macro e micronutrientes, antinutrientes e toxinas naturais, bem como outros metabolitos vegetais secundários, o requerente deve apresentar uma avaliação dos riscos pormenorizada com base no conhecimento das funções fisiológicas e/ou propriedades tóxicas desses constituintes.

O resultado dessa avaliação dos riscos deve determinar se, e em que medida, o requerente deve fornecer outros ensaios toxicológicos para além do estudo alimentar de 90 dias em roedores com o género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado inteiro sobre constituintes selecionados de géneros alimentícios e alimentos para animais.

1.4.4. *Ensaio do género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado inteiro*

O requerente deve basear a sua avaliação dos riscos do género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado principalmente na caracterização molecular, na análise comparativa agronómica, fenotípica e da composição global, bem como na avaliação toxicológica dos efeitos intencionais e não intencionais identificados, incluindo um estudo alimentar de 90 dias em roedores com o género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado inteiro, tal como especificado nos pontos 1.4.4.1. Nas circunstâncias definidas nos pontos 1.4.4.2 e 1.4.4.3 da presente secção, devem ser realizados estudos toxicológicos específicos adicionais com o género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado inteiro.

1.4.4.1. Estudo alimentar de 90 dias em roedores com o género alimentício/alimento para animais geneticamente modificado inteiro

O requerente deve incluir um estudo alimentar de 90 dias em roedores com o género alimentício ou alimento para animais inteiro para a avaliação de géneros alimentícios e alimentos para animais que contenham, sejam constituídos por, ou produzidos a partir de plantas geneticamente modificadas com um único evento de transformação ou com eventos de transformação combinados que não sejam obtidos pelo cruzamento convencional de plantas geneticamente modificadas que contenham um único evento de transformação.

No caso de eventos de transformação combinados obtidos pelo cruzamento convencional de plantas geneticamente modificadas que contenham um ou vários eventos de transformação, deve ser incluído para cada uma das plantas geneticamente modificadas com um único evento de transformação um estudo alimentar de 90 dias em roedores com o género alimentício ou alimento para animais inteiro. Deve ser incluído um estudo alimentar adicional de 90 dias em roedores com o género alimentício ou alimento para animais inteiro constituído pela planta geneticamente modificada com os eventos transformação combinados se houver indicações de potenciais efeitos adversos durante a avaliação: i) da estabilidade das sequências inseridas, ii) da expressão das sequências inseridas e iii) dos potenciais efeitos sinérgicos ou antagonistas resultantes da combinação dos eventos de transformação.

O estudo de toxicidade em géneros alimentícios e alimentos para animais geneticamente modificados deve ser realizado em conformidade com o «ensaio de toxicidade oral subcrónica – estudo de toxicidade oral de dose repetida em roedores com a duração de 90 dias» (ver quadro 1), segundo um protocolo adaptado. Em princípio, devem ser utilizados um mínimo de duas doses de ensaio e um controlo negativo. A dose mais elevada deve corresponder ao valor máximo que não provoque desequilíbrio nutricional; a dose mais baixa deve conter o género alimentício e/ou alimento para animais ensaiado numa quantidade sempre superior ao nível de ingestão previsto no ser humano ou no animal em causa. O género alimentício ou o alimento para animais geneticamente modificado analisado deve ser pertinente para o produto a consumir. No caso de plantas geneticamente modificadas resistentes aos herbicidas, o material ensaiado deve provir da planta geneticamente modificada exposta ao herbicida previsto. Sempre que possível, as informações sobre a variação natural dos parâmetros de ensaio devem ser extraídas de dados de base históricos e não da inclusão nas experiências de variedades de referência que consistam em géneros alimentícios e alimentos para animais disponíveis no mercado, derivados de plantas não geneticamente modificadas com um historial de utilização segura. A análise estatística deve centrar-se na deteção de possíveis diferenças entre o material de ensaio e o seu controlo. Deve recorrer-se a uma análise de potência para estimar uma dimensão de amostra capaz de detetar uma amplitude pré-definida de efeitos biologicamente pertinentes com um determinado nível de potência e de significância. Orientações mais pormenorizadas para a realização deste estudo estão disponíveis nas orientações da AESA relativas à realização do estudo de toxicidade oral de dose repetida de 90 dias em roedores com alimentos inteiros destinados à alimentação humana/animal ⁽¹⁾.

1.4.4.2. Estudos com animais relativos aos ensaios de toxicidade para a reprodução e para o desenvolvimento

Quando as informações exigidas nos pontos 1.4.1, 1.4.2 e 1.4.3 sobre o género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado revelam um potencial de toxicidade reprodutiva, de desenvolvimento ou crónica, ou caso o estudo alimentar de 90 dias com roedores indique a existência de efeitos adversos (tais como modificações funcionais e/ou histológicas dos tecidos/órgãos nervosos, endócrinos, reprodutivos ou imunológicos) devem ser efetuados testes adequados. Os protocolos para os ensaios de toxicidade reprodutiva, de desenvolvimento e crónica (ver quadro 1 do ponto 1.7) podem ser adaptados para efeitos da realização dos testes aos géneros alimentícios ou alimentos para animais geneticamente modificados inteiros.

Dado que o estudo alimentar de 90 dias com roedores é concebido apenas para detetar os efeitos sobre o peso e a histopatologia dos órgãos reprodutores adultos e não deteta outros efeitos na reprodução ou desenvolvimento, devem realizar-se testes ao género alimentício ou alimento para animais inteiro para além do estudo alimentar de 90 dias com roedores quando se tiverem identificado perigos a este respeito.

⁽¹⁾ EFSA Journal 2011; 9(12):2438.

1.4.4.3. Outros estudos com animais para examinar a segurança e as características do género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado (ver também pontos 1.6.1 e 1.6.2)

Devem ser apresentados estudos alimentares com espécies alvo quando as informações exigidas nos pontos 1.4.1, 1.4.2 e 1.4.3 sobre o género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado ou os resultados do estudo alimentar de 90 dias com roedores indicarem a ocorrência de efeitos adversos. Estes estudos devem incidir sobre a segurança dos novos constituintes (proteínas recentemente expressas e outros constituintes novos), sobre a identificação e a caracterização dos efeitos não intencionais observados, bem como sobre o impacto nutricional de quaisquer modificações intencionais, substanciais e de composição da planta geneticamente modificada (ver também ponto 1.6).

Os estudos desse tipo devem limitar-se aos materiais vegetais adequados a inclusão nos seus regimes alimentares e que podem corresponder em termos nutricionais a uma dieta de controlo adequada.

1.4.4.4. Interpretação da pertinência dos estudos realizados com animais

Os efeitos pertinentes observados nos ensaios com animais devem ser avaliados a fim de identificar consequências potenciais para a saúde dos seres humanos e dos animais e avaliar a sua pertinência para a segurança dos géneros alimentícios e alimentos para animais geneticamente modificados. Esta avaliação pode ser apoiada por informações e considerações adicionais. Importa atender ao facto de que certos efeitos podem ser específicos do animal testado, mas não dos humanos, devido a diferenças entre espécies.

O requerente deve, em especial, ter em consideração as relações dose/resposta em parâmetros que foram alterados (isto é, aumentos proporcionais das alterações com doses mais elevadas), uma vez que proporcionam uma forte indicação de um efeito do composto testado. Quando a diferença se verifica apenas na dose mais elevada aplicada, devem ser tomados em consideração outros fatores para determinar se existe uma relação com o tratamento. O requerente pode obter informações sobre a variabilidade de fundo num determinado parâmetro a partir de dados de outros animais da mesma espécie/estirpe testados na mesma ou noutras experiências, ou a partir de bases de dados harmonizadas a nível internacional.

Nos ensaios em que são usados animais de ambos os sexos, as alterações ocorridas em animais apenas de um sexo podem ser indicadores relevantes de um efeito, dependendo do parâmetro alterado e do mecanismo através do qual a alteração pode ter sido causada. Por exemplo, os animais de um dos sexos podem revelar uma maior propensão ou mesmo uma propensão específica para sofrer alterações causadas por um determinado constituinte do que os animais do outro sexo, como no caso dos efeitos endócrinos.

O requerente deve igualmente identificar possíveis interrelações entre alterações observadas em parâmetros individuais que possam reforçar a indicação da ocorrência de um efeito. Por exemplo, lesões no fígado, que podem ser observadas no próprio fígado como uma alteração histopatológica, sinais evidentes de patologia e alteração do peso do órgão, podem também ser evidentes a partir das alterações dos níveis de determinados compostos produzidos pelo fígado, tais como as enzimas ou a bilirrubina sérica.

No que diz respeito à causa potencial de um efeito observado, a probabilidade de causalidade deve ser tida em conta, não só para o composto objeto do ensaio, mas também para outros fatores que podem ter também influenciado os resultados (tais como uma redução do peso corporal devido a uma diminuição da ingestão de alimentos menos apetecíveis). Os dados de apoio para uma hipótese de causalidade entre o composto objeto do ensaio e os efeitos nos animais testados podem incluir, por exemplo, dados de previsão para efeitos plausíveis a partir de experiências *in vitro* e *in silico* e das relações dose-resposta observadas no ensaio com os animais.

1.4.5. Conclusão da avaliação toxicológica

A conclusão da avaliação toxicológica deve indicar:

- a) Se os potenciais efeitos adversos identificados noutras partes da avaliação da segurança foram confirmados ou rejeitados;
- b) Se as informações disponíveis sobre a(s) proteína(s) recentemente expressa(s) e outros novos constituintes resultantes da modificação genética dão indicações de efeitos adversos potenciais, em especial se foram identificados efeitos adversos em estudos específicos e em que doses;
- c) Se as informações sobre os constituintes naturais cujos níveis são diferentes dos do seu equivalente tradicional fornecem indicações de potenciais efeitos adversos e, em especial, se foram identificados efeitos adversos em estudos específicos e em que doses;
- d) Se foram identificados efeitos adversos nos estudos realizados no género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado inteiro e em que doses.

O requerente deve avaliar o resultado da avaliação toxicológica em função dos níveis previstos de ingestão do género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado (ver secção 2).

1.5. Alergenicidade

Uma alergia alimentar é uma reação adversa aos alimentos e representa um problema de saúde pública importante. A alergia alimentar é diferente de reações tóxicas e intolerância. A alergia é um desvio patológico da resposta imunológica a uma determinada substância, que apenas afeta alguns indivíduos quando um efeito combinado de variações do ambiente e predisposição genética resulta em sensibilização alérgica.

Nas pessoas alérgicas, quantidades por vezes diminutas de um alimento que é bem tolerado pela grande maioria da população podem provocar sintomas graves e morte. Não é o alérgeno em si, mas a reação anormal da pessoa alérgica ao alérgeno que causa o efeito adverso para a saúde.

As alergias alimentares podem ser causadas por vários mecanismos imunológicos. No entanto, a alergia alimentar mediada pela imunoglobulina E (IgE) é a mais frequente, que causa as reações mais graves e a única forma que provoca reações que podem ser mortais. Esta alergia mediada pela IgE tem sido o ponto central da avaliação dos riscos de alergenidade dos OGM. É importante salientar que a alergia alimentar é constituída por duas fases distintas: em primeiro lugar dá-se a *sensibilização*, em que não se observam sintomas mas a capacidade do sistema imunitário de reagir aumenta dramaticamente, e, posteriormente, dá-se a *eliciação (provação)* com manifestações clínicas.

Quando ingerido, o alérgeno, ou seja, o alimento ou constituinte alimentar sensibilizante, é degradado até certo ponto pelas enzimas digestivas, absorvido pelas mucosas intestinais (pequenas quantidades são absorvidas até pelas mucosas bucais), processado em células especializadas do sistema imunitário e, em seguida, apresentado às células imunitárias reativas que produzem uma resposta imunológica. A sensibilização pode também ocorrer se o alérgeno alimentar entrar em contacto com a pele ou se for inspirado.

A maioria dos constituintes responsáveis pela alergenidade dos alimentos, bem como dos pólenes, são proteínas. Alguns produtos de degradação das proteínas, ou seja, fragmentos péptidos, podem conservar parte da alergenidade da proteína original e, por conseguinte, também podem ser considerados alérgenos.

O risco de alergia específico dos OGM está associado a: i) exposição às proteínas recentemente expressas que podem estar presentes nas partes comestíveis das plantas ou no pólen; este ponto está relacionado com a fonte biológica do transgene; e a ii) alterações da alergenidade de toda a planta e dos seus produtos, por exemplo, devido a uma sobre-expressão dos alérgenos endógenos naturais que ocorre como um efeito não intencional da modificação genética; este ponto está relacionado com a biologia da própria planta recetora.

Orientações mais pormenorizadas para a aplicação dos requisitos da presente secção estão disponíveis no parecer científico da AESA sobre a avaliação da alergenidade das plantas e dos microrganismos GM e dos géneros alimentícios e alimentos para animais deles derivados, adotado em 30 de junho de 2010 ⁽¹⁾.

1.5.1. Avaliação da alergenidade da proteína recentemente expressa

A alergenidade não é uma propriedade intrínseca e inteiramente previsível de uma determinada proteína, mas sim uma atividade biológica que exige uma interação com os indivíduos com predisposição genética. A alergenidade depende, pois, da diversidade genética e da variabilidade nos seres humanos atópicos. A frequência, a gravidade e a especificidade das reações alérgicas dependem também de fatores geográficos e ambientais. Dada esta falta de total previsibilidade, é necessário ter em conta vários aspetos na avaliação da alergenidade para obter um conjunto cumulativo de provas que minimize qualquer incerteza em relação à(s) proteína(s) em questão.

Ao estudar as características estruturais e as propriedades biológicas e físico-químicas da proteína recentemente expressa, é essencial que a proteína testada seja equivalente, no que diz respeito à estrutura e à atividade, à proteína recentemente expressa na planta geneticamente modificada. São aceitáveis os estudos realizados com proteínas alvo purificadas preparadas por expressão em organismos como *Escherichia coli*, desde que as propriedades da proteína microbiana de substituição sejam idênticas às da proteína expressa na planta, tendo assim em consideração todas as alterações pós-tradução que ocorrem especificamente na planta.

O requerente deve verificar se a fonte do transgene é alérgica. Quando o material genético introduzido é obtido a partir de trigo, centeio, cevada, aveia ou grãos de cereais relacionados, o requerente deve também avaliar as proteínas recentemente expressas quanto a um possível papel destas na eliciação da enteropatia sensível ao glúten e de outras enteropatias que não são mediadas pela IgE. Quando houver combinação de eventos de transformação, o requerente deve apresentar uma avaliação, caso a caso, de qualquer potencial de maior alergenidade para os seres humanos e os animais. Estes efeitos potenciais podem surgir dos efeitos aditivos, sinérgicos ou antagonistas dos produtos génicos.

⁽¹⁾ EFSA Journal 2010; 8(7):1700.

O requerente deve seguir uma abordagem caso a caso integrada, ou seja, uma abordagem de ponderação da suficiência da prova, na avaliação da possível alergenicidade das proteínas recentemente expressas. Esta abordagem deve incluir:

- a) Comparação da homologia da sequência de aminoácidos entre a proteína recentemente expressa e alérgenos conhecidos.

Em todos os casos, há que procurar homologias de sequências e/ou semelhanças estruturais entre a proteína expressa e os alérgenos conhecidos de modo a identificar uma possível reatividade cruzada em termos de IgE entre a proteína expressa e os alérgenos conhecidos. O requerente deve assegurar que a qualidade e a exaustividade das bases de dados são as mais avançadas. O critério baseado no alinhamento que apresente uma identidade de sequência de 35 % com um alérgeno conhecido em pelo menos 80 aminoácidos é considerado um requisito mínimo. Devem ser indicados todos os parâmetros de alinhamento de sequências utilizados na análise, incluindo o cálculo da percentagem de identidade (PID). O cálculo de PID deve ser efetuado em 80 aminoácidos com espaçamentos, de modo a que os espaçamentos inseridos sejam tratados como desigualdades. Em alguns casos, para a avaliação de fragmentos pépticos curtos como os ORF, podem pesquisar-se sequências de resíduos de aminoácidos idênticos ou quimicamente semelhantes contíguos. No entanto, devido à sua fraca sensibilidade ou especificidade, esta pesquisa não deve ser realizada de modo rotineiro para a identificação de potenciais epitopos lineares de ligação a IgE.

- b) Rastreamento sérico específico

Quando haja uma indicação de homologia de sequências ou semelhanças de estrutura, um importante procedimento para avaliar em que medida a exposição às proteínas recentemente expressas pode provocar uma reação alérgica em pessoas já sensíveis a proteínas de reação cruzada baseia-se em ensaios *in vitro* que medem a capacidade de IgE específicas, provenientes do soro de doentes alérgicos, de se ligarem às proteínas objeto de ensaio. Existe uma variabilidade interindividual na especificidade e afinidade da resposta humana à IgE. Em particular, a especificidade dos anticorpos de IgE aos diferentes alérgenos presentes num determinado género alimentício/fonte e/ou aos diferentes epitopos presentes numa dada proteína pode variar entre pessoas alérgicas. A fim de otimizar a sensibilidade do teste, deve ser usado o soro individual de pessoas alérgicas bem caracterizadas. O requerente deve realizar rastreios séricos específicos nos seguintes casos:

- i) a fonte do gene introduzido é considerada alérgica, mesmo que não se demonstre a homologia de sequências da proteína recentemente expressa com um alérgeno conhecido, ou
- ii) a fonte não é conhecida como alérgica, mas existem indícios de uma relação entre a proteína recentemente expressa e um alérgeno conhecido com base na homologia de sequências ou na semelhança de estrutura.

Será efetuado um rastreamento sérico específico com o soro individual de pessoas com uma alergia comprovada e bem caracterizada à fonte ou ao alérgeno com potencial de reatividade cruzada utilizando os ensaios imunológicos aplicáveis. Os ensaios de ligação da IgE (por exemplo, o teste RAST – *Radio Allergosorbent assay*, ou o teste EAST – *Enzyme Allergosorbent Assay*, o ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) e electroforese seguida de imunotransferência com soros específicos que contenham IgE) são métodos adequados.

- c) Ensaios de resistência à pepsina e de digestibilidade *in vitro*

A estabilidade na digestão por enzimas proteolíticas é considerada há muito uma característica das proteínas alérgicas. Embora tenha sido estabelecido que não existe uma correlação absoluta, a resistência das proteínas à digestão da pepsina é um critério adicional a considerar na abordagem de ponderação da suficiência da prova para a avaliação de alergenicidade. O ensaio de resistência à pepsina é normalmente realizado em condições bastante normalizadas, com um baixo teor de pH e uma razão pepsina:proteínas elevada. É reconhecido que o ensaio de resistência à pepsina não reflete as condições fisiológicas da digestão. A digestibilidade das proteínas recentemente expressas em segmentos específicos da população, como os lactentes e indivíduos com funções digestivas deficientes, pode ser avaliada através de ensaios *in vitro* utilizando condições diferentes. Além disso, dado que a proteína codificada pelos genes recentemente introduzidos estará presente no produto como uma matriz complexa, o impacto da possível interação entre a proteína e os outros componentes da matriz, bem como os efeitos da transformação, devem ser tomados em conta nos ensaios adicionais de digestibilidade *in vitro*. Em função do resultado do ensaio de digestibilidade *in vitro* e dado que uma digestibilidade alterada pode afetar a alergenicidade da proteína recentemente expressa, deve proceder-se a uma avaliação comparada da ligação às IgE das proteínas intactas, das desnaturadas termicamente e das digeridas pela pepsina.

- d) Ensaios complementares

Embora os ensaios complementares, incluindo os ensaios *in vitro* com células ou ensaios *in vivo* com modelos animais, ainda não tenham sido validados para efeitos regulamentares, estes podem fornecer informações adicionais úteis, por exemplo, sobre o potencial de sensibilização *de novo* da proteína recentemente expressa.

1.5.2. *Avaliação da alergenicidade do género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado*

Se a alergenicidade da planta recetora for conhecida, o requerente deve avaliar qualquer mudança potencial da alergenicidade do género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado por comparação do repertório de alergénios com o do seu equivalente tradicional. Há que investigar, em particular, a possível sobre-expressão dos alergénios endógenos naturais na planta geneticamente modificada.

O requerente deve seguir uma abordagem caso a caso, consoante as informações disponíveis sobre o potencial alergénico da planta recetora. Isto é geralmente realizado por metodologias analíticas, tais como a proteómica em associação com a utilização de sondas constituídas por soros humanos alérgicos. Os soros de indivíduos alérgicos clinicamente bem caracterizados que constituem o material de referência para os estudos de ligação às IgE podem estar disponíveis em número e quantidade limitados. A fim de reduzir ao mínimo a utilização de soros humanos, é possível obter informações preliminares importantes sobre a probabilidade de uma alteração não intencional da alergenicidade global da planta geneticamente modificada utilizando soros de animais sensibilizados em laboratório em condições bem definidas e incluindo na análise comparativa da composição alergénios endógenos específicos pertinentes.

Além disso, o requerente deve fornecer, sempre que possível, informações sobre a prevalência de alergias em pessoas que trabalham ou estão em contacto com culturas de plantas geneticamente modificadas ou se encontram na sua proximidade.

1.5.3. *Adjuvantidade*

Os adjuvantes são substâncias que, quando coadministradas com um antigénio, aumentam a resposta imunológica ao antigénio e podem, assim, aumentar também a reação alérgica. Nos casos em que aspetos funcionais conhecidos da proteína recentemente expressa ou uma semelhança estrutural com adjuvantes fortes conhecidos podem indicar uma possível atividade adjuvante, o requerente deve avaliar o possível papel dessas proteínas como adjuvantes. Quanto aos alergénios, a interação com outros constituintes da matriz do alimento e/ou o processo de transformação podem alterar a estrutura e a biodisponibilidade de um adjuvante, alterando, assim, a sua atividade biológica.

1.5.4. *Conclusão da avaliação da alergenicidade*

A conclusão da avaliação da alergenicidade deve indicar:

- a) Se é provável que a(s) proteína(s) nova(s) seja(m) alergénica(s);
- b) Se é provável que o género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado seja mais alergénico que o seu equivalente tradicional.

Quando existe uma probabilidade de uma maior alergenicidade devido à modificação genética, a caracterização do género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado deve ser aprofundada em função da ingestão prevista (ver secção 2). O requerente deve propor condições adequadas para a colocação no mercado (tais como monitorização após a colocação no mercado e rotulagem).

1.6. **Avaliação nutricional**

1.6.1. *Objetivos da avaliação nutricional*

O requerente deve fornecer uma avaliação nutricional, a fim de demonstrar que:

- a) A introdução do género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado no mercado não é, do ponto de vista nutricional, uma desvantagem para os seres humanos e os animais, respetivamente. Esta avaliação deve incluir a relevância em termos nutricionais das proteínas recentemente expressas, de outros novos constituintes e das alterações nos níveis dos constituintes do género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado, bem como de potenciais alterações no regime alimentar total do consumidor ou do animal;
- b) Os efeitos não intencionais da modificação genética que foram identificadas ou que se presume que ocorreram com base nas anteriores análises moleculares, de composição ou fenotípicas, em conformidade com os pontos 1.2 e 1.3, não afetam negativamente o valor nutricional do género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado.

No caso de eventos de transformação combinados por cruzamento convencional, o requerente deve apresentar uma avaliação das alterações potenciais do valor nutricional que possam ocorrer devido a efeitos sinérgicos ou antagonistas dos produtos génicos, incluindo alterações de composição. Tal pode ser especialmente relevante se a expressão combinada dos genes recentemente introduzidos tiver efeitos imprevistos nas vias bioquímicas.

1.6.2. Pontos a considerar para a avaliação a nutricional de géneros alimentícios e alimentos para animais geneticamente modificados

A avaliação nutricional dos géneros alimentícios e alimentos para animais geneticamente modificados deve considerar:

- a) A composição do género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado no que se refere aos níveis de nutrientes e antinutrientes (ver estudos de composição conforme descritos no ponto 1.3);
- b) A biodisponibilidade e a eficácia biológica dos nutrientes no género alimentício ou alimento para animais, tendo em conta as possíveis influências do transporte, da armazenagem e do tratamento previsto do género alimentício e do alimento para animais;
- c) A ingestão prevista do género alimentício ou alimento para animais (ver secção 2) e o impacto nutricional resultante.

Quando a análise comparativa tiver identificado características de composição do género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado que sejam diferentes do seu equivalente tradicional e/ou que não correspondam às características das variedades de referência, a relevância nutricional dessas características deve ser avaliada à luz do atual conhecimento científico. Se essa avaliação concluir que há equivalência nutricional entre o género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado e o seu equivalente tradicional, não é necessária a realização de mais estudos. Ao invés, se, com base na avaliação das informações obtidas a partir da análise comparativa, não for possível concluir que existe equivalência nutricional, devem ser realizados estudos nutricionais complementares. Devem ser realizados estudos de crescimento comparativos com animais jovens de espécies de crescimento rápido (por exemplo, frangos como animal modelo para não ruminantes, borregos como animal modelo para ruminantes, ou outras espécies de crescimento rápido).

1.6.3. Estudos nutricionais dos alimentos geneticamente modificados

O requerente deve determinar a necessidade e a estrutura dos estudos nutricionais em função dos traços introduzidos, dos resultados da análise comparativa e do estudo alimentar de 90 dias, se disponíveis. Informações suplementares sobre o valor nutricional podem ser obtidas a partir de estudos comparativos sobre o crescimento realizados com outras espécies animais, tais como frangos, que foquem a avaliação nutricional dos alimentos para animais geneticamente modificados. Caso se realizem estudos nutricionais, as dietas de controlo devem incluir o equivalente tradicional e, quando adequado, comparadores adicionais. No caso de plantas geneticamente modificadas resistentes aos herbicidas, o material ensaiado deve provir da planta geneticamente modificada exposta ao herbicida previsto.

Os géneros alimentícios que são geneticamente modificados para serem mais benéficos para a saúde do consumidor em comparação com os alimentos tradicionais podem beneficiar populações ou subpopulações específicas, mas podem representar um risco para outras. Nos casos em que é necessário confirmar uma alteração da biodisponibilidade que possa suscitar preocupação para determinadas subpopulações, o nível do nutriente nos alimentos deve ser determinado, tendo em conta todas as diferentes formas do composto. Os métodos de ensaio para a biodisponibilidade devem ser selecionados caso a caso, em função do nutriente ou de outros constituintes, do género alimentício que contém esses constituintes, bem como do estado de saúde, do estatuto nutricional e dos hábitos alimentares das populações específicas que irão em princípio consumir o alimento.

1.6.4. Estudos nutricionais dos alimentos para animais geneticamente modificados

O requerente deve determinar a necessidade e a estrutura de outros estudos nutricionais em função dos traços introduzidos, dos resultados da análise comparativa e do estudo alimentar de 90 dias, quando disponível. Informações suplementares sobre o valor nutricional podem ser obtidas a partir de estudos comparativos sobre o crescimento realizados com outras espécies animais, tais como frangos, que foquem a avaliação nutricional dos alimentos para animais geneticamente modificados. Caso se realizem estudos nutricionais, as dietas de controlo devem incluir o equivalente tradicional e, quando adequado, comparadores adicionais.

No caso de alimentos para animais geneticamente modificados com características nutricionais melhoradas, devem realizar-se estudos alimentares com espécies animais produtoras de alimentos específicas para avaliar o impacto sobre os alimentos para animais. No caso de plantas geneticamente modificadas para melhorar o teor e a biodisponibilidade dos nutrientes, devem ser realizados estudos com espécies animais produtoras de alimentos específicas para determinar a biodisponibilidade de cada nutriente na planta geneticamente modificada em comparação com o seu equivalente tradicional. No caso de plantas geneticamente modificadas que são alteradas especificamente com traços para reforçar o rendimento dos animais através de uma maior densidade de nutrientes (p. ex., maior teor oleaginoso) ou um nível mais elevado de um nutriente específico (p. ex., um aminoácido ou uma vitamina essencial), deve ser formulada uma dieta de controlo adequada, utilizando o equivalente tradicional e completando-a com o nutriente específico na medida da alteração provocada na planta geneticamente modificada. Os coprodutos (tais como farinhas de sementes oleaginosas) a partir dos quais se extraiu o ingrediente visado pela modificação genética podem ser comparados com os coprodutos produzidos a partir do equivalente tradicional.

Os estudos alimentares com animais de espécies específicas devem abranger o período do crescimento e/ou o período final até ao abate no caso de frangos, suínos e bovinos de engorda, ou abranger uma parte importante do ciclo de lactação no caso de vacas leiteiras ou do ciclo de postura no caso de galinhas ou codornizes poedeiras. No caso de alimentos para animais destinados apenas à aquicultura, devem ser realizados estudos de crescimento com espécies aquáticas como a carpa, peixe-gato, salmonídeos ou herbívoros típicos.

Quando adequado, devem ser apresentados ensaios com vários delineamentos experimentais para demonstrar que a planta geneticamente modificada melhorada em termos nutricionais cumpre o valor nutricional esperado. O delineamento experimental exato e os métodos estatísticos dos ensaios alimentares com animais produtores de alimentos que visam testar o valor nutricional do alimento para animais geneticamente modificado, alterado para melhorar as características nutricionais, devem ser escolhidos em função da espécie animal em causa, do tipo de traços da planta estudados e da amplitude do efeito esperado. As dietas experimentais devem ser formuladas de modo a que os principais parâmetros medidos sejam reativos a uma diferença na quantidade e/ou disponibilidade do nutriente em causa. As medições dos parâmetros devem variar conforme as espécies-alvo utilizadas no estudo, mas devem incluir medições sobre a ingestão dos alimentos para animais, o peso corporal, o desempenho animal e a biodisponibilidade dos nutrientes.

Orientações mais pormenorizadas para a aplicação das disposições da presente secção constam do relatório do grupo de trabalho do painel OGM da AESA sobre ensaios alimentares com animais ⁽¹⁾.

1.6.5. Conclusão da avaliação nutricional

A conclusão da avaliação nutricional do género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado, deve indicar se o género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado corresponde em termos nutricionais ao seu equivalente tradicional, tendo em conta as variações naturais.

O requerente deve avaliar o resultado da avaliação nutricional em função dos níveis previstos de ingestão do género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado (ver secção 2).

1.7. Orientações normalizadas para os ensaios de toxicidade

O requerente deve utilizar para os ensaios de toxicidade orientações aprovadas a nível internacional e os métodos de ensaio descritos no Regulamento (CE) n.º 440/2008 da Comissão, de 30 de maio de 2008, que estabelece métodos de ensaio nos termos do Regulamento (CE) n.º 1907/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo ao registo, avaliação, autorização e restrição de substâncias químicas (REACH) ⁽²⁾ (ver quadros 1 e 2). Os quadros 1 e 2 apresentam uma lista não exaustiva de métodos de ensaio validados que, quando necessário, devem ser utilizados de forma eventualmente adaptada para a realização dos ensaios toxicológicos aos OGM.

O desempenho dos métodos de ensaio depende do tipo de género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado, do tipo de modificação genética e das alterações intencionais e não intencionais resultantes, da utilização prevista e da exposição/ingestão, bem como dos conhecimentos disponíveis. Alguns dos ensaios foram desenvolvidos para a avaliação dos riscos no local de trabalho (ver pontos 1.4 e 1.5).

Quadro 1

Lista não exaustiva de métodos de ensaios validados para os produtos químicos constantes do Regulamento (CE) n.º 440/2008 que podem ser utilizados de forma eventualmente adaptada para os ensaios toxicológicos aos OGM

Título	Referência do método na parte B do anexo do Regulamento (CE) n.º 440/2008
TOXICIDADE AGUDA (DÉRMICA)	B.3.
SENSIBILIZAÇÃO CUTÂNEA	B.6.
TOXICIDADE ORAL DE DOSE REPETIDA (28 DIAS)	B.7.
TOXICIDADE (DÉRMICA) DA DOSE REPETIDA (28 DIAS)	B.9.
ENSAIO DE TOXICIDADE ORAL SUBCRÓNICA. ESTUDO DE TOXICIDADE ORAL DE DOSE REPETIDA EM ROEDORES COM A DURAÇÃO DE 90 DIAS	B.26.
TESTE DE TOXICIDADE CRÓNICA	B.30.

⁽¹⁾ EFSA, 2008 Report of the EFSA GMO Panel Working Group on Animal Feeding Trials, 2008. Safety and nutritional assessment of GM plants and derived food and feed. The role of animal feeding trials (Avaliação da segurança e nutricional de plantas GM e de géneros alimentícios e alimentos para animais delas derivados. O papel dos ensaios alimentares com animais.) *Food and Chemical Toxicology* 46 (2008) S2–S70.

⁽²⁾ JO L 142 de 31.5.2008, p. 1.

Título	Referência do método na parte B do anexo do Regulamento (CE) n.º 440/2008
TESTE DE CARCINOGENESE	B.32.
TESTE COMBINADO DE TOXICIDADE CRÓNICA/CARCINOGENESE	B.33.
TESTE DE TOXICIDADE SOBRE A REPRODUÇÃO EM UMA GERAÇÃO	B.34.
ESTUDO DE TOXICIDADE SOBRE A REPRODUÇÃO EM DUAS GERAÇÕES	B.35.
TOXICOCINÉTICA	B.36.
ESTUDO DE NEUROTOXICIDADE EM ROEDORES	B.43.

Quadro 2

Ensaio de genotoxicidade, tal como previsto no Regulamento (CE) n.º 440/2008

Título	Referência do método na parte B do anexo do Regulamento (CE) n.º 440/2008
MUTAGENICIDADE – ENSAIO <i>IN VIVO</i> DE ABERRAÇÕES CROMOSSÓMICAS EM CÉLULAS DA MEDULA DE MAMÍFEROS	B.11.
MUTAGENICIDADE – ENSAIO <i>IN VIVO</i> DOS MICRONÚCLEOS EM ERI-TRÓCITOS DE MAMÍFEROS	B.12.
MUTAGENICIDADE: ENSAIO DE MUTAÇÃO REVERSA EM BACTÉRIAS	B.13/14.
TESTES DE MUTAGÉNESE E DESPISTE DE CARCINOGENESE. MUTAÇÃO GÉNICA — <i>SACCHAROMYCES CEREVISIAE</i>	B.15.
RECOMBINAÇÃO MITÓTICA — <i>SACCHAROMYCES CEREVISIAE</i>	B.16.
LESÃO E REPARAÇÃO DO ADN — SÍNTESE NÃO PROGRAMADA — CÉLULAS DE MAMÍFERO <i>IN VITRO</i>	B.18.
MUTAGENICIDADE – ENSAIO DE MUTAÇÃO GÉNICA EM CÉLULAS DE MAMÍFERO <i>IN VITRO</i>	B.17.
TESTE <i>IN VITRO</i> DE TROCA ENTRE CROMÁTIDES DO MESMO CROMOSSOMA	B.19.
TESTES DE TRANSFORMAÇÃO DE CÉLULAS DE MAMÍFERO <i>IN VITRO</i>	B.21.
ENSAIO DE ABERRAÇÕES CROMOSSÓMICAS EM ESPERMATOGÓNIAS DE MAMÍFERO	B.23.

2. AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO – NÍVEIS PREVISTOS DE INGESTÃO/EXTENSÃO DO USO

Uma estimativa do nível previsto de ingestão deve ser um elemento essencial na avaliação dos riscos dos géneros alimentícios e alimentos para animais geneticamente modificados, sendo também necessária para a avaliação nutricional. O requerente deve fornecer informações sobre a função prevista, o papel dietético e o nível previsto de utilização do género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado na UE. Além disso, deve fornecer a gama esperada de concentrações de proteínas recentemente produzidas ou de proteínas vegetais existentes deliberadamente modificadas nos géneros alimentícios ou alimentos para animais geneticamente modificados a colocar no mercado.

Com base em dados representativos sobre o consumo de produtos obtidos das respetivas plantas tradicionais, o requerente deve calcular o consumo médio e máximo previsto dos géneros alimentícios e alimentos para animais geneticamente modificados. Podem ser utilizados métodos probabilísticos para determinar gamas de valores plausíveis preferencialmente a valores únicos ou estimativas pontuais. O requerente deve identificar e examinar determinados grupos da população da UE suscetíveis de estar mais expostos e deve ter em consideração esta maior exposição na avaliação dos riscos. Devem ser descritos quaisquer pressupostos adotados na avaliação da exposição. Devem ser utilizadas metodologias recentes e dados de consumo apropriados. Os dados sobre as quantidades de importação e de produção podem fornecer informações complementares para a avaliação da ingestão.

O requerente deve determinar por métodos adequados as concentrações das proteínas recentemente expressas, de outros novos constituintes e de constituintes endógenos de géneros alimentícios ou alimentos para animais, cujos níveis tenham sido alterados devido à modificação genética (por exemplo, devido a alterações nas vias metabólicas) nas partes da planta geneticamente modificada destinadas a utilização em géneros alimentícios ou alimentos para animais. A ingestão prevista destes constituintes deve ser estimada tendo em conta as influências da transformação, da armazenagem e do tratamento esperado do género alimentício ou alimento para animais em causa, por exemplo a acumulação ou redução potencial. Nos casos em que a modificação genética tenha resultado na alteração do nível de um constituinte natural, ou se um novo constituinte ocorrer naturalmente noutros géneros alimentícios e alimentos para animais, a mudança prevista da ingestão total deste constituinte deve ser avaliada considerando cenários de ingestão realistas e também os mais pessimistas.

O requerente deve fornecer informações sobre a ingestão humana/animal conhecida ou prevista de géneros alimentícios e alimentos para animais análogos geneticamente modificados e sobre outras vias de exposição aos constituintes novos e naturais respetivos, incluindo fatores como a quantidade, a frequência e outros fatores que influenciem a exposição.

3. CARACTERIZAÇÃO DOS RISCOS

3.1. Introdução

O requerente deve basear a sua caracterização dos riscos no que se refere a plantas, géneros alimentícios e alimentos para animais geneticamente modificados em dados provenientes da identificação e da caracterização dos perigos e em dados sobre a exposição/ingestão. O requerente deve assegurar que a caracterização dos riscos é exaustiva, tomando em conta, para esse efeito, todos os elementos de prova disponíveis a partir de várias análises, incluindo análise molecular, fenotípica, agronómica e de composição, bem como de ensaios de toxicidade e de alergenidade. O requerente deve ter em conta indicações provenientes da caracterização dos riscos que possam exigir atividades específicas de monitorização após colocação no mercado dos géneros alimentícios e alimentos para animais geneticamente modificados.

Ao realizar a caracterização dos riscos, o requerente deve demonstrar que a identificação e a caracterização dos perigos estão completas. O requerente deve discutir a qualidade dos dados e das informações existentes. A discussão deve indicar claramente o modo como este corpo de informações foi tido em consideração na determinação da caracterização final dos riscos.

O requerente deve fornecer estimativas das incertezas associadas a cada ensaio, bem como às diferentes fases da avaliação dos riscos e quantificá-las tanto quanto possível. Será estabelecida uma distinção entre as incertezas que refletem variações naturais dos parâmetros biológicos (incluindo variações da suscetibilidade das populações) e variações entre as respostas de espécies diferentes.

Em função da questão a tratar e dos dados disponíveis, o requerente deve realizar uma caracterização dos riscos qualitativa e, sempre que possível, quantitativa. As condições para os riscos estimados e as incertezas associadas devem ser tão exatas quanto possível.

3.2. Questões a considerar para a caracterização dos riscos

Quando adequado, e em função do tipo de modificação genética, o requerente deve efetuar uma avaliação dos riscos decorrentes das plantas geneticamente modificadas de uma forma integradora, em conformidade com o ponto 3.1. Esta avaliação dos riscos deve ser efetuada caso a caso consoante a planta modificada e o tipo de modificação genética, as práticas de cultivo da planta geneticamente modificada e as utilizações do género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado. O requerente deve ter em conta as diferentes questões consideradas nas fases da identificação e caracterização dos perigos e da avaliação da exposição. Os resultados destas questões devem ser considerados em conjunto pelo requerente na fase de caracterização dos riscos. A lista de assuntos previstos na presente secção não é exaustiva.

3.2.1. Caracterização molecular

A avaliação das características e da utilização anterior da planta dadora e da planta recetora deve ser um elemento fundamental para identificar a necessidade de realização de análises específicas para detetar, por exemplo, o possível aumento não intencional, devido à modificação genética, toxinas específicas ou alérgenos que ocorram na planta recetora não modificada.

Os protocolos de transformação, as estratégias de caracterização molecular e a especificidade e sensibilidade dos métodos utilizados devem ser discutidos pelo requerente em relação à inserção intencional e possivelmente não intencional e à expressão das sequências de genes.

Quando a análise de sequências tenha identificado um perigo potencial, o requerente deve demonstrar de que forma abordagens como a análise bioinformática, as análises de composição/agronómicas e, eventualmente, os ensaios alimentares em animais com o género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado inteiro podem contribuir para a avaliação da segurança. O valor dos resultados obtidos deve ser avaliado à luz dos conhecimentos disponíveis sobre a estrutura e função das bases de dados genómicas da cultura em causa ou de espécies afins.

Nos casos de plantas geneticamente modificadas contendo eventos de transformação combinados, devem ser avaliados os riscos adicionais eventualmente resultantes dos efeitos conjugados dos genes combinados.

3.2.2. *Análise comparativa*

O primeiro objetivo da análise comparativa consiste em identificar eventuais discrepâncias entre a planta geneticamente modificada e o seu equivalente tradicional e, se for caso disso, os comparadores adicionais. O segundo objetivo da análise comparativa consiste em identificar uma possível falta de equivalências entre a planta geneticamente modificada e as suas variedades de referência. Estas diferenças e/ou falta de equivalências devem ser avaliadas quanto ao seu possível impacto na segurança dos géneros alimentícios e alimentos para animais e nas propriedades nutricionais, tomando em consideração a variação natural. O risco estimado e as incertezas associados deverão ser tão precisos quanto possível e ser tidos em conta.

O requerente deve demonstrar que a análise comparativa entre a planta geneticamente modificada e o seu equivalente tradicional no que diz respeito às características agronómicas, morfológicas e de composição foi efetuada em conformidade com os requisitos do presente regulamento. Deve ser justificada a seleção do equivalente tradicional e, se for caso disso, dos comparadores adicionais.

3.2.3. *Segurança dos géneros alimentícios e dos alimentos para animais em relação à ingestão*

O requerente deve avaliar os dados produzidos para estimar riscos possíveis a curto e a longo prazo para a saúde humana ou animal associados ao consumo de géneros alimentícios ou alimentos para animais geneticamente modificados, tendo em conta a expressão de novas proteínas/metabolitos, bem como a alteração significativa dos níveis de proteínas vegetais/metabolitos originais em géneros alimentícios e alimentos para animais geneticamente modificados. Esta avaliação deve incluir uma análise aprofundada da importância e das limitações de cada ensaio, bem como de toda a informação.

O requerente deve ter em conta a gama dos níveis observados para os compostos cuja ocorrência é conhecida no equivalente tradicional e nas variedades de referência. Esta variabilidade pode ser provocada por diferenças que dependem do genótipo ou do ambiente, ou provocada por interações genótipo/ambiente. Além disso, a gama dos níveis observados num amplo espectro de géneros alimentícios e alimentos para animais representantes da dieta humana e animal pode ser tida em conta, uma vez que reflete os níveis do composto específico a que os consumidores podem ser expostos.

Se se verificar que constituintes únicos ou géneros alimentícios e alimentos para animais geneticamente modificados inteiros provocam efeitos adversos em estudos específicos, devem ser apresentadas informações sobre as relações dose-resposta, limiares, manifestação retardada de efeitos nocivos, riscos para determinados grupos da população e utilização de fatores de incerteza na extrapolação para o homem de dados provenientes de animais.

O requerente deve ter em consideração dados sobre as características dos novos compostos presentes na planta geneticamente modificada, incluindo os potenciais efeitos biológicos nos seres humanos e nos animais. Se os compostos tiverem efeitos nocivos para a saúde conhecidos e se a legislação específica tiver determinado níveis máximos para a presença destes compostos na planta ou nos seus produtos, estes níveis máximos devem ser tidos em conta. Caso contrário, há que ter em conta os valores de referência para níveis de ingestão aceitáveis ou toleráveis, como por exemplo a dose diária admissível (DDA) ou o nível máximo de ingestão tolerável (UL), em relação aos níveis previstos de ingestão. Nos casos em que o composto tenha sido consumido de modo seguro na alimentação, os níveis de ingestão dos consumidores com uma dieta convencional devem ser considerados seguros.

O requerente deve avaliar as informações relativas ao efeito da transformação sobre os novos compostos. É necessário ter em consideração a acumulação ou a diminuição eventuais nos géneros alimentícios e alimentos para animais que fazem parte do regime alimentar dos seres humanos ou dos animais. O requerente deve igualmente avaliar a relevância das diferenças resultantes de reações químicas que ocorrem em condições de transformação.

Nos casos em que se produzem modificações genéticas mais complexas, por exemplo, por transferência de genes múltiplos numa construção única, retransformação de linhas geneticamente modificadas já existentes e combinação de eventos de transformação através da reprodução convencional de progenitores geneticamente modificados, o requerente deve discutir estratégias para a avaliação dos riscos associados a possíveis interações entre as proteínas recentemente expressas, os novos metabolitos e os constituintes da planta original. A avaliação deve ter em conta todas as informações disponíveis, incluindo o modo de ação das proteínas recentemente expressas, as características moleculares e de composição/agronómicas da planta geneticamente modificada e o resultado dos estudos de toxicidade e ensaios alimentares com animais.

O requerente deve examinar os dados obtidos para avaliar o potencial alergénico das proteínas recentemente expressas em plantas geneticamente modificadas no que diz respeito à introdução de novas proteínas alergénicas nas plantas para utilização em géneros alimentícios e alimentos para animais, uma possível provocação de reações alérgicas em indivíduos sensíveis, bem como as informações para demonstrar que a modificação genética não causa alterações não intencionais nas características e/ou nos níveis de expressão das proteínas alergénicas endógenas nos géneros alimentícios geneticamente modificados. Em especial, a escolha dos modelos de ensaio deve ser justificada relativamente à especificidade, à previsibilidade e ao estatuto de validação.

No que diz respeito a estimativas de níveis ingestão de alimentos geneticamente modificados, o requerente deve avaliar as metodologias aplicadas relativamente às incertezas associadas à previsão dos níveis de ingestão a longo prazo. Deve ser dada atenção específica às plantas geneticamente modificadas destinadas a modificar as características nutricionais do género alimentício e do alimento para animais. No caso desses produtos geneticamente modificados, o requisito de monitorização após colocação no mercado deve ser considerado como um mecanismo para determinar alterações reais dos padrões globais de ingestão por via alimentar do alimento geneticamente modificado, a dimensão dessas alterações e os eventuais efeitos (secundários) conhecidos ou efeitos secundários imprevistos do produto. Se for considerado necessário proceder-se a uma monitorização após colocação no mercado, deve indicar-se a fiabilidade, a sensibilidade e a especificidade dos métodos propostos.

3.3. Resultado da caracterização dos riscos

Em conformidade com os requisitos previstos nos artigos 4.º e 16.º do Regulamento (CE) n.º 1829/2003, o requerente deve assegurar que a caracterização final dos riscos demonstra claramente que:

- a) O género alimentício ou alimento para animais geneticamente modificado não tem efeitos adversos sobre a saúde humana e animal;
- b) O género alimentício geneticamente modificado não difere do género alimentício que se destina a substituir de tal forma que o seu consumo normal possa implicar, em termos nutricionais, uma desvantagem para o consumidor;
- c) O género alimentício geneticamente modificado não induz em erro o consumidor;
- d) O alimento para animais geneticamente modificado não prejudica ou induz em erro o consumidor ao alterar as características distintivas dos produtos animais;
- e) O alimento para animais geneticamente modificado não difere do alimento para animais que se destina a substituir de tal forma que o seu consumo normal possa implicar, em termos nutricionais, uma desvantagem para os animais ou os seres humanos.

O requerente deve indicar claramente quais os pressupostos adotados durante a avaliação dos riscos a fim de prever a probabilidade de ocorrência e a gravidade de efeitos adversos numa dada população, bem como a natureza e a magnitude das incertezas associadas à determinação desses riscos.

O requerente deve também incluir no pedido informações pormenorizadas que fundamentem a inclusão ou não de uma proposta de rotulagem, em conformidade com o disposto no artigo 13.º, n.º 2, alínea a), e n.º 3, e no artigo 25.º, n.º 2, alínea c), e n.º 3, do Regulamento (CE) n.º 1829/2003.

ANEXO III

VALIDAÇÃO DE MÉTODOS DE DETECÇÃO, IDENTIFICAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DO EVENTO DE TRANSFORMAÇÃO E REQUISITOS APLICÁVEIS ÀS AMOSTRAS DE CONTROLO E AO MATERIAL DE REFERÊNCIA

1. INTRODUÇÃO

1. Para efeitos de aplicação do artigo 5.º, n.º 3, alíneas i) e j), e do artigo 17.º, n.º 3, alíneas i) e j), do Regulamento (CE) n.º 1829/2003, o presente anexo estabelece exigências em matéria de:
 - a) Características de desempenho do(s) método(s) apresentado(s);
 - b) Requisitos técnicos relativos ao tipo de informação que o requerente deve apresentar de modo a ser possível verificar o cumprimento dessas exigências;
 - c) Amostras do género alimentício e do alimento para animais e respetivas amostras de controlo;
 - d) Material de referência certificado.
2. O requerente deve incluir informações sobre o método em si mesmo e sobre os ensaios do método levados a cabo pelo requerente.
3. O requerente deve também considerar orientações e informações adicionais sobre os procedimentos operacionais do processo de validação que são disponibilizadas pelo Laboratório de Referência da UE (LRUE), previsto no artigo 32.º do Regulamento (CE) n.º 1829/2003, assistido pela Rede Europeia de Laboratórios OGM (1).

2. DEFINIÇÕES

Para efeitos do presente anexo, entende-se por:

- a) «Material de referência certificado», material de referência conforme referido no artigo 5.º, n.º 3, alínea j), e no artigo 17.º, n.º 3, alínea j), do Regulamento (CE) n.º 1829/2003, e que corresponde a qualquer material ou substância em que um ou mais valores de propriedade são certificados para a calibração ou para o controlo da qualidade dos métodos. É acompanhado de um certificado que fornece o valor da propriedade específica, a incerteza que lhe está associada e uma declaração de rastreabilidade metrológica;
- b) «Requisitos de desempenho do método», critérios mínimos de desempenho cujo cumprimento o método deve demonstrar depois de concluído um estudo de validação realizado pelo LRUE, de acordo com regras técnicas internacionalmente reconhecidas.

3. VALIDAÇÃO DE MÉTODOS

3.1. Informação sobre o método

- A. Os métodos devem indicar todas as fases metodológicas necessárias para analisar o material para alimentação humana ou animal relevante em conformidade com o artigo 5.º, n.º 3, alínea i), e o artigo 17.º, n.º 3, alínea i), do Regulamento (CE) n.º 1829/2003.

Para um determinado material para alimentação humana ou animal, as fases metodológicas devem incluir os métodos de extração de ADN e a quantificação posterior num sistema de reação em cadeia da polimerase (*Polymerase Chain Reaction* – PCR) em tempo real. Neste caso, todo o processo desde a extração até à técnica de PCR constitui um método. O requerente deve fornecer informações sobre o método na sua totalidade.

- B. O requerente deve ser autorizado a tomar como referência protocolos validados, se estiverem disponíveis e forem adequados, para módulos metodológicos utilizados no procedimento analítico, tal como um protocolo de extração de ADN a partir de uma determinada matriz.

Neste caso, o requerente deve fornecer dados experimentais resultantes de um processo de validação interna, em que o módulo metodológico tenha sido aplicado com êxito no contexto do pedido de autorização.

(1) <http://gmo-crl.jrc.ec.europa.eu/guidancedocs.htm>

C. O requerente deve demonstrar que os métodos cumprem os seguintes requisitos:

1. Os métodos devem ser específicos para cada evento de transformação («específicos do evento») e, por conseguinte, devem ser funcionais apenas com o organismo geneticamente modificado ou o produto de base geneticamente modificado considerado e não devem ser funcionais se aplicados a outros eventos de transformação já autorizados; de outro modo, não podem ser aplicados numa deteção/identificação/quantificação de forma inequívoca. Para efeitos de demonstração, deverão realizar-se ensaios com uma seleção de eventos de transformação transgénicos autorizados que não os pretendidos e de equivalentes tradicionais. Este ensaio deve incluir eventos de transformação estreitamente relacionados.
2. Os métodos devem ser aplicáveis às amostras do género alimentício ou alimento para animais, às amostras de controlo e ao material de referência certificado.
3. O requerente deve ter em consideração os seguintes documentos para o desenvolvimento do método de deteção:
 - a) Géneros alimentícios – métodos de análise para a deteção de organismos geneticamente modificados e produtos derivados – Requisitos gerais e definições: ISO 24276;
 - b) Géneros alimentícios – métodos de análise para a deteção de organismos geneticamente modificados e produtos derivados – extração de ácido nucleico: ISO 21571;
 - c) Géneros alimentícios – métodos de análise para a deteção de organismos geneticamente modificados e produtos derivados – métodos quantitativos baseados em ácidos nucleicos: ISO 21570;
 - d) Géneros alimentícios – métodos de análise para a deteção de organismos geneticamente modificados e produtos derivados – métodos qualitativos baseados em ácidos nucleicos: projeto de norma europeia ISO 21569.
4. O método deve igualmente tomar em consideração os requisitos mais pormenorizados definidos nos critérios comuns estabelecidos pelo LRUE e pela ENGL no que se refere aos requisitos mínimos de desempenho dos métodos analíticos aplicáveis aos testes de OGM. Estes critérios fazem parte das orientações fornecidas pelo LRUE.

D. Para efeitos da aplicação do artigo 5.º, n.º 3, alínea i), e do artigo 17.º, n.º 3, alínea i), do Regulamento (CE) n.º 1829/2003, o requerente deve fornecer o método quantitativo de deteção de material geneticamente modificado específico de um determinado material geneticamente modificado. O requerente deve discutir a validade e as limitações dos métodos de deteção nos vários tipos de géneros alimentícios e alimentos para animais (as várias matrizes), cuja colocação no mercado está prevista.

E. O requerente deve fornecer uma descrição completa e pormenorizada do método.

Os seguintes aspetos devem ser claramente abordados pelo requerente:

1. Base científica: o requerente deve fornecer uma panorâmica dos princípios de funcionamento do método. Esta panorâmica deve incluir referências a publicações científicas relevantes.
2. Âmbito de aplicação do método: o requerente deve indicar a(s) matriz(es) (por exemplo, géneros alimentícios transformados, matérias-primas), o tipo de amostras e a gama percentual a que o método pode ser aplicado.
3. Características operacionais do método: deve ser claramente especificado o equipamento necessário para a aplicação do método no que respeita à análise em si mesma e à preparação de amostras. Devem igualmente ser incluídas mais informações sobre quaisquer aspetos específicos determinantes para a aplicação do método.
4. Protocolo: o requerente deve fornecer um protocolo otimizado exaustivo do método. O protocolo deve apresentar todos os dados requeridos para a transferência e aplicação independente do método noutros laboratórios.
5. Deve ser descrito exaustivamente um modelo de previsão (ou um instrumento semelhante) necessário para interpretar os resultados e proceder a extrapolações. O requerente deve fornecer instruções para a correta aplicação do modelo.
6. O requerente deve indicar os métodos de reprodução a aplicar para fins de produção de géneros alimentícios e alimentos para animais geneticamente modificados e o seu impacto sobre a interpretação dos resultados.

3.2. Informação sobre o ensaio do método realizado pelo requerente

- A. O requerente deve fornecer todos os dados disponíveis e relevantes sobre a otimização e o ensaio do método. Estes dados e resultados devem ser apresentados, sempre que tal se revele exequível e adequado, com recurso aos parâmetros de desempenho referidos no ponto 3.1.C.4. O requerente deve apresentar igualmente uma síntese dos ensaios realizados e dos principais resultados, assim como de todos os dados, incluindo os valores aberrantes (*outliers*).
- B. O requerente deve assegurar que a informação fornecida demonstra a solidez do método em termos da sua transferibilidade interlaboratorial. Para este efeito, o requerente deve apresentar os resultados dos ensaios do método por, pelo menos, um laboratório diferente do laboratório que o concebeu.
- C. O requerente deve apresentar a seguinte informação sobre o desenvolvimento do método e respetiva otimização:
1. Pares de iniciadores testados e sonda, se for caso disso, incluindo uma justificação das modalidades de seleção do par de iniciadores proposto, bem como as razões que a motivaram;
 2. Ensaio de estabilidade, que deve ser demonstrada através da apresentação de resultados experimentais provenientes de ensaios do método realizados com diversas variedades vegetais;
 3. Especificidade, que deve ser demonstrada através da apresentação da(s) sequência(s) completa(s) inserida(s), num formato eletrónico normalizado, juntamente com os pares de bases das sequências adjacentes do hospedeiro, de forma a que o LRUE avalie a especificidade do método proposto, efetuando buscas de homologia numa base de dados molecular;
 4. Precisão – desvio-padrão relativo da repetibilidade, que deve ser inferior ou igual a 25 %, correspondente à fração mássica ao longo de todo o intervalo dinâmico do método.
- D. O requerente deve, para além das informações requeridas nos pontos A, B e C, fornecer as seguintes informações relativas aos ensaios:
1. Laboratórios participantes, calendário da análise e estrutura do delineamento experimental, incluindo pormenores sobre o número de séries, amostras, replicações, etc.;
 2. Descrição das amostras de laboratório (por exemplo, dimensão, qualidade, data de amostragem), dos controlos positivos e negativos, bem como do material de referência certificado, plasmídeos e similares utilizados;
 3. Descrição das abordagens utilizadas para analisar os resultados e valores aberrantes dos ensaios;
 4. Quaisquer particularidades observadas durante os ensaios;
 5. Remissões para a literatura ou as regras técnicas pertinentes seguidas nos ensaios.

3.3. Amostras de géneros alimentícios e alimentos para animais e respetivas amostras de controlo

Para efeitos de aplicação do artigo 5.º, n.º 3, alínea j), e do artigo 17.º, n.º 3, alínea j), do Regulamento (CE) n.º 1829/2003, o requerente, juntamente com a informação exigida nas secções 1, 2 e 3 do presente anexo, deve também fornecer amostras do género alimentício e do alimento animal, bem como as respetivas amostras de controlo, de um tipo e numa quantidade a determinar pelo LRUE para o pedido de autorização em apreço.

As informações que acompanham as amostras de controlo devem incluir informações sobre a reprodução da planta utilizada na produção das amostras de controlo e sobre a zigotia das sequências inseridas.

O requerente pode utilizar a mesma matéria-prima para a produção de material de referência certificado e para a produção das amostras de controlo.

4. MATERIAL DE REFERÊNCIA CERTIFICADO

O material de referência certificado deve ser produzido conforme o Guia ISO 34 (requisitos gerais de competência para produtores de material de referência) por um produtor acreditado de acordo com o Guia ISO 34.

O requerente deve incluir informações sobre o local onde se encontra o material de referência certificado, acompanhadas de informações adequadas que demonstrem que o material de referência certificado estará disponível durante todo o período de validade da autorização. Para efeitos de verificação e de atribuição de valores, deve ser utilizado um método que tenha sido devidamente validado (ver ISO/IEC 17025: Requisitos gerais de competência para laboratórios de ensaio e calibração).

As incertezas devem ser estimadas de acordo com o Guia ISO para a Expressão da Incerteza da Medição (GUM).

As principais características destas regras técnicas internacionalmente reconhecidas são indicadas a seguir:

1. Recipientes de material de referência geneticamente modificado:

- a) Os recipientes do material de referência geneticamente modificado (garrafas, frascos, ampolas) devem ser herméticos e não devem conter uma quantidade de material inferior à declarada;
- b) A comutabilidade do material de referência geneticamente modificado deve ser assegurada;
- c) O acondicionamento deve ser adequado aos fins a que se destina;
- d) A rotulagem deve caracterizar-se pela qualidade e boa apresentação.

2. Ensaio de homogeneidade:

- a) As amostras devem ter uma homogeneidade adequada;
- b) Deve de ser analisada a homogeneidade entre recipientes;
- c) Qualquer heterogeneidade entre recipientes deve ser justificada na estimativa de incerteza global do material de referência. Este requisito é aplicável mesmo quando não se verifica qualquer variação significativa do ponto de vista estatístico entre recipientes. Neste caso, a variação do método ou a variação efetiva calculada entre recipientes (atende-se àquela que for maior) tem de ser incluída na incerteza global.

3. Ensaio de estabilidade:

- a) As amostras devem ter uma estabilidade adequada;
- b) A estabilidade deve ser demonstrada pela positiva através de uma extrapolação estatística adequada, de modo a que o prazo de conservação do material de referência geneticamente modificado se encontre dentro dos limites da incerteza declarada; a incerteza relacionada com esta demonstração faz parte da incerteza estimada do material de referência. Os valores atribuídos são válidos apenas por um período de tempo limitado e devem ser submetidos a uma monitorização da estabilidade.

4. Caracterização dos lotes:

1. Os métodos utilizados na verificação e certificação devem:

- a) Ser aplicados em condições válidas do ponto de vista metrológico;
- b) Ter sido objeto de uma validação técnica adequada antes da sua utilização;
- c) Possuir uma precisão e exatidão compatíveis com a incerteza visada.

2. Cada conjunto de medições deve:

- a) Ser rastreável até às referências declaradas;
- b) Sempre que possível, ser acompanhado por uma declaração de incerteza.

3. Os laboratórios participantes devem:

- a) Possuir a competência necessária para a realização das tarefas;

- b) Ter capacidade para garantir a rastreabilidade até às referências declaradas requeridas;
- c) Ter capacidade para elaborar uma estimativa da respetiva incerteza de medição;
- d) Dispor de um sistema de garantia de qualidade suficientemente rigoroso e adequado.

5. Armazenamento final:

1. Para evitar a degradação após a produção das amostras, todas as amostras devem ser armazenadas nas condições indicadas para o armazenamento final de material de referência certificado geneticamente modificado antes do início das medições.
2. Caso contrário, devem ser transportadas de porta a porta e mantidas permanentemente em condições de armazenamento que comprovadamente não influenciem de forma alguma os valores atribuídos.

6. Elaboração de um certificado para material de referência certificado:

Deve ser elaborado um certificado que contenha toda a informação pertinente e necessária para o utilizador, acompanhado de um relatório de certificação.

O certificado e o relatório devem ser disponibilizados aquando da distribuição do material de referência certificado geneticamente modificado.

As informações que acompanham o material de referência certificado devem incluir informações sobre a reprodução da planta utilizada na produção do material de referência certificado e sobre a zigotia das sequências inseridas.

O valor certificado do teor de OGM deve ser expresso em fração mássica e, quando disponível, em número de cópias por equivalente de genoma haplóide.

Os valores certificados (tais como a quantidade de material geneticamente modificado, expresso como fração em massa) devem ser rastreáveis até às referências indicadas e ser acompanhados de uma declaração de incerteza alargada válida para todo o prazo de conservação do material certificado geneticamente modificado.
